ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

THÈSE

PRÉSENTÉE

AU CONCOURS D'AGRÉGATION

Le 15 Février 1894

(SECTION DE PHYSIQUE, CHIMIE ET TOXICOLOGIE)

COMPOSÉS PYRIDIQUES

ET

HYDROPYRIDIQUES

PAR

Charles MOUREU

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES, PHARMACIEN EN CHEF DES ASILES DE LA SEINE



PARIS
GEORGES CARRÉ, LIBRAIRE-ÉDITEUR
3, RUE RACINE, 3

1894

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

THÈSE

PRÉSENTÉE

AU CONCOURS D'AGRÉGATION

Le 15 Février 1894

(SECTION DE PHYSIQUE, CHIMIE ET TOXICOLOGIE)

COMPOSÉS PYRIDIQUES

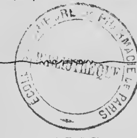
ET

HYDROPYRIDIQUES

PAR

Charles MOUREU

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES, PHARMACIEN EN CHEF DES ASILES DE LA SEINE



PARIS

GEORGES CARRÉ, LIBRAIRE-ÉDITEUR

3, RUE RACINE, 3

1894

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

CONCOURS D'AGRÉGATION

Juges du Concours

MM. RICHE, Président.
JUNGFLEISCH.
BOUCHARDAT.
MOISSAN.
VILLIERS-MORIAMÉ.
JACQUEMIN.
MASSOL.

Juges suppléants

MM. LE ROUX.
LEIDIÉ.
GAUTIER.
BÉHAL.

Secrétaire

M. MADOULÉ.

Candidats

MM. ASTRE.
BERTHELOT.
CAUSSE.
IMBERT.
MESLANS.
MOUREU.
OUVRARD.
~~ROUVIER.~~

INTRODUCTION



Les composés pyridiques et hydropyridiques constituent, à l'heure actuelle, une des classes les plus importantes de la chimie organique. Restée longtemps stationnaire, leur étude a pris tout à coup, dans ces dernières années, un développement considérable, malgré les difficultés de toute nature qu'elle présente.

En 1851, Anderson découvrit, dans l'huile animale de Dippel qui résulte de la calcination des os, un certain nombre de bases homologues, se rapprochant les unes des autres par l'ensemble de leurs propriétés, et dont le premier terme reçut le nom de pyridine (πυρ, feu) (1). Les mêmes corps furent ensuite trouvés par Grewille Williams dans les huiles provenant de la distillation des schistes bitumineux de Dorsetshire, et par Church et Oven dans le goudron de houille et parmi les produits de la distillation des tourbes d'Islande.

Leur étude présenta de bonne heure un vif intérêt. On ne tarda pas, en effet, à reconnaître que la plupart des alcaloïdes naturels pouvaient donner naissance, par des réactions en

(1) *Trans. of the royal Soc. of Edimb.*, *20*, 251.

général peu compliquées, à la pyridine ou à ses homologues.

La constitution de ces substances était complètement inconnue. Isomériques avec l'aniline et les autres amines aromatiques, elles en différaient essentiellement par leurs propriétés et leurs réactions générales; elles offraient aux divers agents chimiques une résistance exceptionnelle; la pyridine, notamment, restait complètement inaltérée quand on la traitait par l'acide nitrique fumant, même à la température de l'ébullition. Il était manifeste qu'on se trouvait en présence d'une classe spéciale de corps basiques.

Pendant de longues années, les chimistes les plus éminents ont tour à tour exercé leur sagacité sur les bases d'Anderson; quelques préparations synthétiques, d'ailleurs imprévues et inexpliquées, quelques réactions isolées furent les seuls résultats de leurs patientes recherches.

En 1876, une ingénieuse hypothèse vint éclairer d'un jour nouveau la nature de ces singulières et mystérieuses substances. Körner imagina pour la pyridine une formule de constitution analogue à celle que Kékulé avait proposée pour le benzène ; il fit voir que son schéma permettait de concevoir les quelques synthèses qui avaient été faites de la base d'Anderson; il montra en même temps comment les autres bases et leurs dérivés pouvaient se déduire de la pyridine par substitution ou par addition. L'histoire des corps pyridiques, auxquels Körner attribuait ainsi un noyau commun, entrait dans une phase nouvelle. Disons dès maintenant que cette phase a été merveilleusement productive et que l'hypothèse de Körner a donné lieu à tous les résultats qu'on était en droit d'en attendre.

On est loin d'avoir effectué toutes les synthèses qu'elle permet de concevoir ; mais un très grand nombre de composés ont été préparés ; et on a pu les grouper, les classer en se basant sur leurs modes de formation et leurs propriétés générales.

Les composés nouveaux que cette hypothèse a permis d'obtenir offrent souvent un intérêt inattendu, soit qu'ils possèdent des propriétés thérapeutiques, soit qu'on les trouve identiques avec certains produits naturels, dont la synthèse est par là même réalisée.

Beaucoup d'entre eux prennent naissance dans le dédoublement des alcaloïdes végétaux ; c'est en approfondissant leur étude qu'on a établi la constitution de quelques-uns de ces derniers. Cette constitution, la synthèse n'est encore venue la confirmer que dans un petit nombre de cas ; mais le problème, si difficile qu'il soit, est en bonne voie de résolution ; on pourra aisément s'en convaincre par la lecture du présent travail.

PLAN ET DIVISION DU SUJET

Dans un premier chapitre, je ferai l'étude du noyau pyridique en général. Je démontrerai d'abord que la pyridine possède une structure hexagonale; je discuterai ensuite les divers modes de saturation des atomes, c'est-à-dire les places des doubles liaisons. Puis, après avoir montré comment tous les corps de cette série dérivent de la pyridine, je décrirai les méthodes qui permettent de déterminer la position des divers groupes substituants dans le noyau, et j'exposerai les synthèses générales du noyau pyridique.

Le second chapitre sera consacré à l'étude des bases pyridiques proprement dites (pyridine et ses homologues) et de leurs produits de substitution halogénés, carboxylés, etc.

Dans les trois chapitres suivants, je ferai l'histoire des composés hydropyridiques, qui sont des dérivés d'addition des corps précédents, en commençant par les composés hexahydropyridiques, dont l'étude préalable facilitera celle des composés tétrahydropyridiques et dihydropyridiques.

Les phénylpyridines sont, en réalité, des dérivés de substitution des pyridines; comme leurs principaux modes de forma-

tion et certaines de leurs propriétés les éloignent de ces dernières, je les traiterai dans un chapitre spécial.

Dans le noyau pyridique, on peut faire une substitution avec un second noyau pyridique, et obtenir ainsi des bipyridyles, qui correspondent au biphényle de la série aromatique ; ils feront l'objet du dernier chapitre.

Le noyau quinoléique résulte de l'association du noyau pyridique et du noyau aromatique; la quinoléine est à la pyridine ce que le naphthalène est au benzène. Les dérivés de la quinoléine sont encore plus nombreux et au moins aussi intéressants que ceux de la pyridine ; je n'en parlerai pas dans ce travail, déjà suffisamment étendu par lui-même ; ce serait d'ailleurs sortir du cadre de mon sujet.

Les alcaloïdes naturels ne constituent pas une famille homogène de bases organiques, comme on serait tenté de le supposer ; on trouve parmi ces corps des composés pyridiques, tétrahydropyridiques, etc..... Leur histoire perdrait, je crois, à être exposée dans un chapitre spécial; aussi, je les étudierai à mesure qu'ils se présenteront, dans chacune des classes que je viens d'établir. C'est ainsi qu'à propos des composés tétrahydropyridiques, je discuterai longuement les réactions et établirai les formules de constitution de deux alcaloïdes très importants au point de vue pharmaceutique, l'atropine et la cocaïne.

En résumé, l'histoire des composés pyridiques et hydropyridiques comprendra sept chapitres :

Chapitre I. — Noyau pyridique.
» II. — Composés pyridiques proprement dits.

Chapitre III. — Composés hexahydropyridiques.
» IV. — » tétrahydropyridiques.
» V. — » dihydropyridiques.
» VI. — » phénylpyridiques et phénylhydropyridiques.
» VII. — Bipyridyles et hydrobipyridyles.

Il m'a paru intéressant d'appliquer les principes de la stéréochimie à la pyridine. On sait que cette nouvelle branche de la chimie est née des travaux de MM. Le Bel et Van t'Hoff, faisant suite aux recherches plus anciennes de M. Pasteur sur la dissymétrie cristalline et la dissymétrie moléculaire, et à l'hypothèse de Cowper et Kékulé sur la tétravalence du carbone. La molécule y est envisagée comme un véritable édifice en relief, les divers atomes n'étant plus disposés sur un plan unique, mais occupant des positions déterminées dans l'espace.

La théorie de MM. Le Bel et Van t'Hoff, sagement et logiquement interprétée, a inspiré un grand nombre de travaux, dont quelques-uns, comme ceux de M. Emile Fischer sur les matières sucrées, ont fait l'admiration du monde savant.

L'application de cette science nouvelle à la pyridine m'a conduit à prévoir l'existence de certains dérivés pyridiques encore inconnus et qu'il est impossible de concevoir avec les formules planes ordinaires ; je me contenterai ici d'en signaler la possibilité, me réservant de chercher plus tard à vérifier expérimentalement ces prévisions.

CHAPITRE PREMIER

NOYAU PYRIDIQUE

La pyridine est le plus simple des corps de la série pyridique ; elle correspond au benzène dans la série aromatique ; il est logique de commencer, avant toutes choses, par établir sa formule de constitution.

I. — Constitution de la pyridine

La formule brute de la pyridine, déduite de sa composition centésimale et de sa densité de vapeur, est C^5H^5Az.

C'est une base, car elle donne des sels avec les acides ; cette base est tertiaire, attendu qu'elle forme avec les iodures alcooliques des iodures d'ammonium quaternaires.

Dès lors, les trois valences de l'azote devant être satisfaites par trois valences de carbone, l'atome d'azote peut être uni à trois atomes, deux atomes, ou un seul atome de carbone, de la façon suivante :

$$Az \begin{matrix} \diagup C''' \\ - C''' \\ \diagdown C''' \end{matrix} \quad \text{ou} \quad Az \begin{matrix} /\!\!/ C'' \\ \diagdown C''' \end{matrix} \quad \text{ou} \quad Az \equiv C'$$

On peut tout d'abord éliminer la combinaison $Az \equiv C'$; car,

outre qu'elle ferait de la pyridine un véritable nitrile, et la pyridine n'a pas les propriétés d'un nitrile, on peut obtenir synthétiquement eette base en partant de l'éthylallylamine, amine seeondaire

$$AzH \left\langle \begin{matrix} C^2H^5 \\ C^3H^5 \end{matrix} \right.$$

La pyridine offre aux agents chimiques une très grande résistanee; l'aeide azotique, même fumant et à l'ébullition, ne l'attaque pas. Elle ne fixe le brome que diffieilement et dans des eonditions toutes spéeiales; de même que le benzène, elle se eonduit en général eomme un eorps saturé.

La première idée qui vient immédiatement à l'esprit est de la comparer au benzène.

Remarquons que la formule brute de la pyridine C^5H^5Az ne diffère de celle du benzène C^6H^6 que par le remplacement d'un groupe CH trivalent par un atome d'azote également trivalent. Supposons que la pyridine possède un noyau analogue à celui du benzène, et substituons un atome d'azote à un groupe CH dans le schéma hexagonal de M. Kékulé, on a :

```
        CH                    CH
   CH //  \ CH           CH //  \ CH
     |     ||              |     ||
   CH \\  / CH           CH \\  / CH
        CH                    Az
```

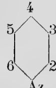
Cette eonstitution de la pyridine est-elle exacte ?

La formule du benzène de M. Kékulé, tout en étant la meilleure de eelles qui ont été proposées, n'est pas irréproehable; telle qu'elle est et sans restrictions, elle ne cadre pas avee certains faits d'expérienee, peu nombreux, il est vrai. Mais sa forme hexagonale n'est pas douteuse; seul le mode de saturation des atomes est discutable. L'expérience prouve d'ailleurs que l'isomérie des dérivés de substitution du benzène ne dépend que des positions des sommets de l'hexagone substitués, quelle que soit la disposition des valenees; aussi, dans la pratique, peut-on sans inconvénient supprimer les doubles liaisons.

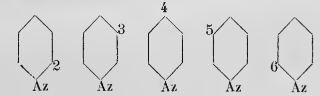
Nous établirons d'abord que la structure de a pyridine est hexagonale comme celle du benzène, sans nous occuper pour le moment des doubles liaisons, ainsi qu'on le fait dans la pratique pour le benzène.

Nous ferons, à cet effet, des substitutions aux atomes d'hydrogène de la pyridine, et nous montrerons que le nombre d'isomères prévus par la formule hexagonale est celui que donne l'expérience.

Numérotons les sommets de gauche à droite à partir de l'azote, qui occupera la position I :



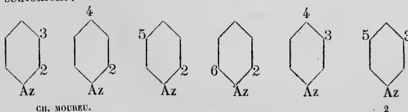
Faisons d'abord une seule substitution. Remplaçons successivement chacun des atomes d'H par un même radical monovalent ; on a :



On voit que la position 2 est équivalente à la position 6 ;
» » 3 » » 5 ;
» » 4 est unique.

Il doit donc exister trois dérivés monosubstitués : effectivement, on connaît trois méthylpyridines $C^5AzH^4.CH^3$, trois éthylpyridines $C^5AzH^4.C^2H^5$, trois acides pyridinocarboniques $C^5AzH^4.CO^2H$, etc...

Faisons une deuxième substitution avec un même radical monovalent ; il est facile de voir qu'on prévoit six dérivés et six seulement :



En fait, on connaît six acides pyridinodicarboniques $C^5AzH^3.(CO^2H)^2$, et six seulement.

Faisons une substitution de plus, toujours avec un même radical; il doit exister six isomères : 2.3.4; 2.3.5; 2.3.6; 3.4.5; 2.4.5; 2.4.6; on a préparé, en effet, six acides pyridinotricarboniques $C^5AzH^2.(CO^2H)^3$.

Avec quatre groupes substituants identiques, on doit avoir trois isomères : 2.3.4.5; 2.3.5.6; 2.4.5.6. Les trois acides pyridinotétracarboniques $C^5AzH.(CO^2H)^4$ prévus sont connus.

Enfin, dans le cas de cinq groupes substituants identiques, la théorie prévoit un seul dérivé. Effectivement, on n'a jamais pu obtenir qu'un seul acide pyridinopentacarbonique $C^5Az.(CO^2H)^5$.

Nous avons cité de préférence l'exemple des acides pyridinocarboniques, ces corps étant, de tous les dérivés de substitution de la pyridine, de beaucoup les mieux connus.

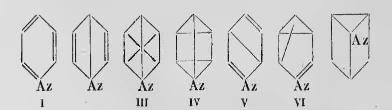
Si les groupes substituants ne sont pas identiques, le nombre d'isomères possibles croît rapidement. Le calcul des arrangements montre que les dérivés pentasubstitués de la pyridine possibles, tous les radicaux étant différents, atteignent le chiffre respectable de 120.

Il est évident que, vu le nombre d'isomères possibles dans ces cas compliqués, l'expérience ne suit pas longtemps la théorie, et le contrôle devient pour ainsi dire impraticable.

D'ailleurs, la parfaite concordance qui existe entre la théorie et les faits dans le cas des acides pyridinocarboniques suffit pour démontrer d'une façon irréfutable la structure hexagonale de la pyridine; et ce premier point est bien acquis.

Voyons maintenant comment peuvent être disposées les valences dans le schéma hexagonal de la pyridine.

On peut construire six schémas différents, dans lesquels toutes les valences soient saturées :



Nous y ajoutons la formule prismatique, analogue à celle du benzène de M. Ladenburg.

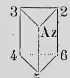
Elles rendent toutes compte de la fonction amine tertiaire de la pyridine. Pour représenter les produits d'addition, c'est-à-dire les hydrures de pyridine et leurs dérivés, on fera disparaître les liaisons nouvelles, autres que celles de l'hexagone primitif.

Examinons successivement chacune de ces formules.

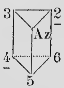
Formules V et VI. — Toutes les positions sont différentes ; on doit avoir cinq dérivés monosubstitués de la pyridine isomériques, ce qui est contraire à l'expérience ; nous pouvons donc rejeter dès maintenant ces deux schémas.

Formules III et IV. — Elles ne comportent, conformément à l'expérience, que trois dérivés monosubstitués et six dérivés disubstitués. Mais faisons des produits d'addition, et supprimons pour cela des liaisons internes. Nous ne pouvons pas obtenir de dérivés d'addition ortho, c'est-à-dire entre deux carbones voisins ; et, *à fortiori*, ne le pouvons-nous pas entre quatre carbones voisins. Or, des composés de cette nature existent ; nous en rencontrerons qui sont connus avec certitude. Nous éliminons donc les schémas III et IV.

Formule prismatique. — La formule prismatique comporte conformément à l'expérience, trois dérivés monosubstitués. En fait de dérivés disubstitués, on n'aperçoit tout d'abord que





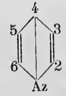


les six qu'on trouve dans la pratique, à savoir : 2.3 ; 3.4 ; 4.5 ; 4.6 ; 3.5 ; 3.6. Mais remarquons que les dérivés 3.6 et 2.4, qui paraissent à première vue identiques, sont en réalité énanthio morphes, c'est-à-dire symétriques l'un de l'autre et non superposables ; de plus, le carbone 5 dans les deux formules est asymétrique, étant uni d'une part à l'azote et à un atome d'H, et d'autre part à deux atomes de carbone 4 et 6 diversement saturés ; les deux dérivés disubstitués 3.6 et 2.4 doivent donc posséder des

propriétés physiques et chimiques identiques, mais aussi un pouvoir rotatoire opposé. — Les dérivés trisubstitués donnent lieu à des remarques analogues. — Or, on ne connaît aucun dérivé de substitution de la pyridine déviant le plan de la lumière polarisée, l'activité qui peut provenir des chaînes latérales étant mise à part ; et cela, qu'il s'agisse de produits synthétiques, dont M. Ladenburg a d'ailleurs tenté en vain le dédoublement, ou de produits d'origine naturelle. Si on peut, malgré la grande compétence de M. Ladenburg en matière de dédoublement de composés racémiques, objecter que les produits synthétiques sont des mélanges en proportions égales de corps droits et de corps gauches, on ne saurait faire la même objection pour des composés d'origine naturelle ou dérivant de produits naturels par des réactions douces, incapables en général de détruire le pouvoir rotatoire. On peut donc rejeter la formule prismatique, ce qu'on fait d'ailleurs, avec de très bonnes raisons à l'appui, dans le cas du benzène, où les produits de substitution naturels sont beaucoup plus nombreux. Nous le ferons ici d'autant plus volontiers que, pour expliquer les dérivés d'addition, on est obligé de supprimer certaines arêtes du prisme et de venir, en définitive, à la formule hexagonale ordinaire.

Il ne nous reste plus qu'à choisir entre les formules I et II, toutes les autres ayant été successivement éliminées.

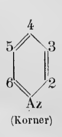
Formules I et II. — Les prévisions auxquelles conduit la formule II, dite de Riedel-Hantsch, sont toutes d'accord avec les faits. Ce schéma est parfaitement symétrique à droite et à gauche de la liaison en para qui sature la troisième valence de l'azote : l'unité de la position 4 est évidente ; de même, l'identité des positions 2 et 6 d'une part, 3 et 5 d'autre part, est manifeste. La formule de Riedel-Hantsch ne soulève donc aucune objection.



(*Riedel-Hantsch*)

Voyons la formule I, qui est celle de Körner. Elle exigerait cinq dérivés monosubstitués, tous les sommets étant différents, la position 2, par exemple, n'étant pas équivalente à la position 6, à cause de la double liaison. Étant donnée sa grande ressemblance avec la formule du benzène de Kékulé, adoptée

actuellement par tout le monde, étant donnés surtout les importants progrès qu'elle a fait faire à la chimie de la pyridine, examinons-la d'un peu plus près ; cherchons quelle est sa forme dans l'espace, traduisons-la, en un mot, en langage stéréochimique. Nous allons voir disparaître le désaccord avec l'expérience que nous venons de signaler.



(Korner)

La formule stéréochimique du benzène proposée par M. Friedel [1] constitue un véritable anneau formé de six tétraèdres réguliers, réunis alternativement par une double liaison et par une liaison simple. Remplaçons un des six tétraèdres par une double pyramide triangulaire symétrique ; les trois sommets de la base commune représentant les trois valences ordinaires de l'azote, les deux sommets libres représenteront ses deux valences supplémentaires ; si nous négligeons, pour le moment, ces deux valences supplémentaires qui ne fonctionnent que dans les composés, comme AzH^4Cl, où l'azote est quintivalent, nous aurons ainsi la formule stéréochimique de la pyridine. C'est un anneau renfermant dans un même plan : 1° les cinq centres de gravité des cinq tétraèdres et celui du triangle équilatéral représentant l'azote trivalent ;

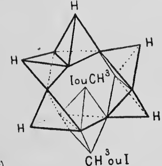


Fig. A [2].

2° les cinq sommets portant chacun un atome d'H ; 3° les trois points où se fait la liaison simple ; de plus, les cinq sommets

[1] *Dict. Wurtz*, 2ᵉ suppl., t. I, p. 451.

[2] Les lignes pleines représentent les arêtes visibles, les plus fines correspondant à la double pyramide triangulaire ; les lignes en pointillé représentent les arêtes qui ne se voient pas.

hydrogénés sont équidistants, et chaque atome d'H est uni à un atome de carbone, qui est saturé en outre par une double liaison avec un second atome de carbone, et par une liaison simple avec un troisième. Distance relative, mode de liaison aux atomes de carbone, tout est aussi égal que possible entre les atomes d'H, abstraction faite des doubles liaisons. — Comme pour le benzène, il est donc plausible d'admettre que l'action qu'exercent l'un sur l'autre deux atomes d'H dépend uniquement de la distance de ces atomes, et que, les distances étant égales, toutes choses égales d'ailleurs, les actions soient égales.

Ce point de départ étant admis, toute difficulté est levée, et on ne trouve que trois dérivés monosubstitués de la pyridine; la concordance se poursuit de même entre les faits et la théorie pour les dérivés polysubstitués.

Par analogie, on peut admettre que, dans la figure plane de Kőrner, les actions exercées entre les atomes ne sont également fonction que de la distance ; dès lors cette formule sera parfaitement admissible, et pourra suffire à tous les besoins.

Faisons un pas de plus : représentons un composé quelconque de la pyridine où les deux valences supplémentaires de l'azote soient satisfaites. Ceci va nous conduire à des prévisions non encore réalisées aujourd'hui, et qui, pour cette raison, présentent quelque intérêt.

Soit à représenter l'Iodométhylate de pyridinium

$$C^5H^5 \equiv Az \left< \begin{matrix} I \\ CH^3 \end{matrix} \right.$$

Il nous suffit, à cet effet, de remplacer le triangle équilatéral qui représente l'azote trivalent par la double pyramide triangulaire, et de mettre un atome d'iode à l'un des deux sommets, un groupe méthyle à l'autre. On voit immédiatement que les deux sommets ne sont pas dans une situation équivalente par rapport au reste de la molécule; deux iodométhylates isomériques sont donc possibles, suivant la place occupée par l'atome d'iode ou le radical méthyle. De plus, les deux isomères doivent être inactifs par nature; car aucun des atomes de la molécule, carbone

ou azote, n'est asymétrique; d'ailleurs, le plan de symétrie dont nous avons parlé plus haut, et qui passe par les atomes d'H, persiste toujours; il passe, en outre, maintenant par les deux sommets de la double pyramide, et comprend par conséquent l'atome d'iode et le radical méthyle.

Or, on ne connaît qu'un iodométhylate de pyridinium ; on ne connaît de même qu'un iodoéthylate $C^5H^5 \equiv Az \left< {I \atop C^2H^5} \right.$, qu'un chlorhydrate $C^5H^5 \equiv Az \left< {H \atop Cl} \right.$, etc. etc.

Nous arrivons, d'autre part, aux mêmes conclusions, si nous appliquons de même à la formule de Riedel-Hantsch les principes de la stéréochimie. Nous construisons toujours le schéma de façon à ce que l'échange d'une double valence soit représenté par une arête commune des tétraèdres ou de la base commune des deux

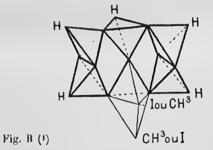


Fig. B (1)

pyramides triangulaires. On voit, à l'inspection de la figure, qu'elle possède un plan de symétrie; ce plan passe par le centre de gravité de la double pyramide et du tétraèdre représentant le carbone situé en para par rapport à l'azote, avec lequel il échange une liaison simple; il passe aussi par les sommets libres du même tétraèdre et de la double pyramide. — Tout d'abord, la possibilité de trois dérivés monosubstitués et de trois seulement, de six bisubstitués, etc., est évidente, ce qui confirme la formule plane correspondante. De plus, comme les deux sommets de la double pyramide occupent une position différente par rapport au reste de la molécule, aucun des atomes n'étant d'ail-

(1) **Les mêmes lignes représentent les mêmes éléments que dans la figure précédente.**

leurs asymétrique, nous aurons deux iodométhylates, deux chlorhydrates, etc. etc., de pyridine inactifs indédoublables.

Si la théorie que nous venons d'exposer est juste, on doit pouvoir préparer les isomères qu'elle prévoit, et il ne serait pas sans intérêt de chercher à les obtenir.

En attendant, il nous suffit de savoir que la stéréochimie nous montre comme étant équivalentes les deux formules de Körner et de Riedel-Hantsch, sans nous apporter aucun argument de nature à nous faire préférer l'une à l'autre.

Pour trancher entre les deux formules, la recherche des isomères ne pouvant nous être d'aucune utilité, adressons-nous à des faits d'un autre ordre, à des réactions chimiques.

On connaît avec certitude une oxypyridine C^5H^5OAz, qui réagit, suivant les conditions expérimentales, d'après deux formules tautomériques avec deux groupements différents

$$(-\ Az_{(1)} = COH_{(2)} -) \quad \text{ou} \quad (-\ AzH_{(1)} - CO_{(2)}\ -).$$

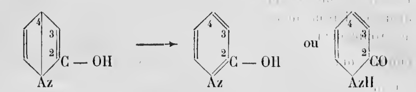
On a préparé, en effet, deux dérivés de substitution éthylés isomériques, dont l'un, qui dégage de l'ammoniaque par réduction, possède le groupement $(-\ Az = C\ (OC^2H^5)-)$, et dont l'autre, qui dégage au contraire de l'éthylamine, possède le groupement $(-\ AzC^2H^5 - CO -)$.

La tautomérie s'explique facilement avec le schéma de Körner; il suffit de maintenir ou d'ouvrir la double liaison entre l'azote et le carbone:

COH, Az ⟶ $C - OC^2H^5$, Az

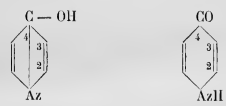
CO, AzH ⟶ CO, AzC^2H^5

Si l'on emploie le schéma de Riedel-Hantsch, les choses sont moins simples. Il faut supprimer la liaison 1-4 en para, la liaison

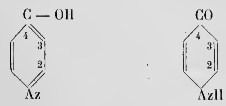


double 2-3. et créer la liaison double 3-4 ; on arrive ainsi, par un chemin détourné, au schéma de Körner.

Une autre oxypyridine, où l'oxygène n'est plus en position 2, mais en position 4, se comporte d'une façon analogue.



Avec la formule de Riedel, la tautomérie se comprend aisément ; on maintient ou on supprime la liaison entre l'azote et le carbone en para. Avec celui de Körner, pour passer d'une des deux formules tautomériques à l'autre, on supprime la double liaison 1-2, la double liaison 3-4, et on crée la double liaison 2-3, ce qui conduit au schéma de Riedel-Hantsch [1].



On voit que l'une et l'autre des deux formules peuvent rendre compte des faits ; mais c'est tantôt l'une, tantôt l'autre qui convient le mieux. Nous ferons cependant remarquer que les changements

[1] PECHMAN et BALZER, *Berichte* (1892).

de liaison du genre de ceux que nous avons été forcés d'admettre avec le schéma de Riedel-Hantsch ne se voient guère en chimie. Il n'en est plus de même avec celui de Körner. Les changements de liaison qu'on opère dans ce dernier, quand on passe du groupement ($= Az_{(1)}$ ——— $C—OH_{(4)}$ $=$) au groupement tautomérique $\left(HAz^{(1)} \langle \quad \rangle CO^{(4)}\right)$, rappellent exactement la transformation, avec changement des liaisons, de l'hydroquinone

C — OH → CO

Az — AzH

4 oxypyridine

C — OH / CO

C — OH / CO

Hydroquinone *Quinone*

en quinone par voie d'oxydation, et le jeu des liaisons est identique dans les deux cas. Ici, en plus, nous avons, il est vrai, transport d'un atome d'H de la position 1 à la position 4 ; mais des faits analogues sont connus : le phénol, par exemple, traité par l'acide nitreux, donne la quinone-oxime, par transformation immédiate du paranitrosophénol primitivement formé en quinone-oxime.

C — OH, CH, CH, CH, CH, CH — *Phénol*

C — OH, CH, CH, C — AzO — *Paranitrosophénol instable*

CO, CH, CH, CH, CH, C = AzOH — *Quinone-oxime*

(1) Friedel, *Dict. Wurtz*, 2e suppl., p. 451.

Conclusion. — En résumé, la formule de Körner se prête mieux que celle de Riedel-Hantsch au jeu naturel des valences. Nous avons montré d'ailleurs que, comme cette dernière, elle prévoit le nombre d'isomères que donne l'expérience ; plus loin, nous exposerons de nombreuses synthèses du noyau pyridique qui viendront la confirmer. D'autre part, la pyridine et le benzène présentent entre eux les plus étroites analogies ; il paraît donc naturel de chercher à représenter ces deux corps par des schémas analogues ; or, la formule de Körner est la traduction fidèle de la formule du benzène de Kékulé, admise aujourd'hui par l'immense majorité des savants.

Ces raisons, bien qu'elles ne soient pas absolues, nous engagent à adopter dans ce travail la formule de Körner. Au reste, pour tous les dérivés substitués de la pyridine, nous emploierons simplement la formule hexagonale, sans nous occuper des doubles liaisons, et, dans la formule de Körner que nous adoptons, nous ne mettrons les doubles liaisons que pour l'étude des produits d'addition ou hydrures de pyridine.

Remarque. — On pourrait supposer, comme M. Baeyer l'a fait pour le benzène, que, dans la pyridine, les cinq atomes de C et l'atome d'Az étant rattachés entre eux par des liaisons simples, les troisièmes valences des atomes de C (celles qui ne sont pas saturées par l'H ou par des radicaux ou atomes univalents) sont dirigées vers le centre de la molécule et s'y neutralisent. On aurait ainsi la formule centrique de la pyridine, analogue à la formule centrique du benzène. Mais on ne comprend pas bien ce que signifient ces valences qui se paralysent à distance sans fonctionner à la façon ordinaire (1), et cette notion vague paraît difficile à concevoir. Nous avons cru néanmoins, à cause de la grande autorité de M. Baeyer, et bien que l'auteur lui-même semble abandonner son hypothèse, devoir au moins la signaler. La formule centrique revient d'ailleurs à la formule hexagonale de Körner, dans laquelle il n'est tenu compte que des liaisons simples.

CH
CH CH
CH CH
Az

(1) Friedel, *Dict. Wurtz*, 2e suppl., p. 451.

II. — Nomenclature du noyau pyridique

Nous numérotons les sommets à partir de l'azote, en sens inverse des aiguilles d'une montre.

1° *Dérivés de substitution.* — Supposons un seul groupe substituant, le carboxyle, pour fixer les idées; les 3 acides isomériques seront appelés

Acide 2-pyridinocarbonique *Acide 3-pyridinocarbonique* *Acide 4-pyridinocarbonique*

Dans le cas de plusieurs substitutions, on aura, par exemple :

Acide pyridino-2-méthyl-4-carbonique *3-oxy-5-chloro-6-cyan-pyridine* *2-phényl-5-iodo-pyridine*

L'usage a consacré un certain nombre de dénominations, comme les suivantes :

Picoline	pour les 3 méthylpyridines	C^6H^7Az
Lutidine	» » différents isomères en	C^7H^9Az
Collidine	» » » » »	$C^8H^{11}Az$
Parvoline	» » » » »	$C^9H^{13}Az$
Acide picolique	» l'acide 2- pyrid.-monoc.	$C^5AzH^4CO^2H$
» *nicotique*	» » 3 » »	»
» *isonicotique*	» » 4 » »	»
» *quinoléique*	» » 2.3 » dicarb.	$C^5AzH^3(CO^2H)^2$
» *cinchoméronique*	» » 3.4 » »	»
» *isocinchoméronique*	» » 3.6 » »	»

qu'il vaudrait mieux voir disparaître.

2° *Dérivés d'addition.* — Excepté pour les hexahydrures, on fera précéder les doubles liaisons qui auront été ouvertes des chiffres qui les désignent ; exemples :

CH / CH 4 CH^2 / 5 3 / 6 2 / CH 1 CH^2 / Az

2.3-dihydro-pyridine

CH / CH 4 CH^2 / 5 3 / 6 2 / CH^2 1 CH^2 / Az

1.2.3.6-*tétrahydropyridine*

CH^2 / CH 4 CH — C^3H^7 / 5 3 / 6 2 / CH^2 1 CO / Az — CH^3

1-*méthyl*-3-*propyl*-2-*céto-hexahydropyridine*

Ici encore, nous rencontrons des noms anciens, qui disparaîtront avec le temps, mais qu'il est bon de connaître ; exemples :

Pipéridine	pour	désigner	l'hexahydropyridine
Pipécoline	»	»	» picoline
Lupétidine	»	»	» lutidine
Parpevoline	»	»	» parvoline
Conicine	»	»	2-propyl-hexahydro-pyridine
Pipéridéine	»	»	tétrahydropyridine
Conicéine	»	»	2-propyl-tétrahydropyridine

En général, nous respecterons néanmoins les dénominations anciennes, que l'usage a depuis longtemps consacrées, et dont quelques-unes, comme la conicine et la pipéridine, rappellent les origines des composés correspondants. Dans les cas où il pourra y avoir confusion, il nous sera toujours loisible, d'ailleurs, d'avoir recours à notre nomenclature ; par sa simplicité, elle nous permettra, dans tous les cas, de nommer sans aucune ambiguïté tous les dérivés possibles, quel que soit leur degré de complication.

III. — Détermination des positions dans le noyau pyridique

Occupons-nous d'abord des dérivés monosubstitués.

Dans la série aromatique, les trois acides phthaliques servent de base à la détermination des positions dans les dérivés bisubstitués ortho, méta, para du benzène. De même, dans la série pyridique, pour fixer les positions dans les dérivés monosubstitués, on cherche à transformer les composés dans l'un des trois acides pyridinomonocarboniques isomériques : l'acide 2 ou picolique, l'acide 3 ou nicotique, l'acide 4 ou isonicotique. Les méthodes sont analogues dans les deux cas.

Les homologues de la pyridine sont transformés par oxydation en acides, quelle que soit la complexité de la chaîne latérale. Exemple :

$$C^5AzH^4.CH^3 + O^3 = C^5AzH^4.CO^2H + H^2O.$$

Un acide sulfoné, chauffé avec du cyanure de potassium, donne le nitrile correspondant ; de celui-ci on passe facilement à l'acide.

Il nous faut donc fixer d'une façon absolue la position du carboxyle dans chacun des trois acides pyridinomonocarboniques. Nous emploierons deux méthodes différentes, dues toutes les deux à M. Skraup [1].

La première est basée sur la comparaison des trois acides pyridinomonocarboniques $C^5AzH^4.CO^2H$ avec les trois acides amidobenzoïques $C^6H^4 \left< \begin{matrix} AzH^2 \\ CO^2H \end{matrix} \right.$, dont les positions sont connues.

Règle générale : dans les composés aromatiques, les dérivés ortho fondent plus bas que les dérivés méta, et les dérivés méta plus bas que les dérivés para. Rangeons de même les trois acides pyridinomonocarboniques dans l'ordre de leurs températures de fusion ; nous avons :

Ortho	Méta	Para
145°	174°	186°

Points de fusion des acides amidobenzoïques

Picolique	Nicotique	Isonicotique
135°	230°	309°

Points de fusion des acides pyrid. monocarb.

(1) *Monast. f. Chem.*, I, p. 800.

L'analogie est aussi complète que possible dans les deux séries : c'est ainsi que l'intervalle de température entre le point de fusion de l'acide nicotique, correspondant à l'acide métaamidobenzoïque, et l'acide isonicotique, correspondant à l'acide para-amidobenzoïque, est plus faible que l'intervalle de température entre le point de fusion de l'acide nicotique et le point de fusion de l'acide picolique, correspondant à l'acide orthoamidobenzoïque. En outre, les dérivés para de la série aromatique sont plus stables que les dérivés méta et ortho ; de même l'acide isonicotique est plus stable que l'acide nicotique, et celui-ci est plus stable que l'acide picolique. Si l'on chauffe l'acide picolique, il perd très facilement les éléments de CO^2, pour se transformer en pyridine. Bien plus, un acide pyridinopolycarbonique, soumis à l'action progressive de la chaleur, ne donne qu'exceptionnellement de l'acide picolique par perte de CO^2, mais plutôt de l'acide nicotique ou de l'acide isonicotique. L'acide quinoléique, par exemple, dont nous fixerons plus loin par synthèse la position des deux carboxyles en 2 et 3, ne donne jamais par décomposition que de l'acide nicotique, et c'est même là un bon moyen pour préparer facilement ce dernier.

Si donc, étant données les analogies incontestables entre la série pyridique et la série aromatique, nous admettons pour l'acide picolique la position 2, l'acide nicotique, formé par destruction de l'acide 2-3 pyridinodicarbonique, ne peut être que l'acide 3-carbonique ; il ne reste que la position 4, qui appartiendra à l'acide isonicotique.

Cette conclusion, quoique basée sur des faits d'expérience, n'est pas à l'abri de toute objection. Ainsi établie, la constitution de l'acide picolique, de laquelle découlent immédiatement celles des deux autres isomères, n'est selon nous que probable, et nous devons chercher d'autres arguments.

La seconde méthode va nous les fournir ; elle est d'une rigueur pour ainsi dire mathématique (¹).

Les trois acides pyridinomonocarboniques peuvent être obtenus par oxydation des trois phénylpyridines $C^5AzH^4.C^6H^5$; le

(¹) *Monast. f. Chem.*, 4, p. 436.

groupe phényle, chez ces dernières, occupe les positions 2, 3, 4 ; c'est la conséquence forcée de leur mode de préparation, comme nous allons le voir.

On sait que la naphthoquinoléine α se forme dans l'action de la naphthylamine α à chaud sur un mélange de glycérine et d'acide sulfurique ; elle donne à l'oxydation un acide phénylpyridinodicarbonique. La β naphthoquinoléine, obtenue de même dans l'action de la β naphthylamine sur un mélange de glycérine et d'acide sulfurique, donne à l'oxydation un acide phénylpyridinodicarbonique, isomérique avec le précédent.

CO^2H CO^2H α Az Az β Az Az

α naphthoquinoléine → *acide phén.-pyrid.-dicarb.* | *β naphthoquinoléine* → *acide phén.-pyrid.-dicarb.*

Le premier de ces deux acides, distillé sur de la chaux, donne, par perte de $2CO^2$, la phénylpyridine correspondante, qui sera la 2-phénylpyridine ; le second donnera la 3-phénylpyridine.

C^6H^5 3 2 4 1 5 Az 6 c'est-à-dire 4 5 3 6 2 1 C^6H^5 Az

C^6H^5 2 Az 3 1 4 6 5 c'est-à-dire 4 C^6H^5 5 3 6 2 1 Az

Si on oxyde à leur tour ces deux phénylpyridines, les noyaux aromatiques sont brûlés et remplacés par des carboxyles. Avec

la 2-phénylpyridine on obtient l'acide picolique ; avec la 3-phénylpyridine on obtient l'acide nicotique.

Donc l'acide picolique est l'acide 2-pyrid.-monocarb.
» nicotique » 3- »
» isonicotique » 4- »

Nous attribuons au carboxyle de l'acide isonicotique la position 4, qui est la seule disponible ; d'ailleurs, il prend naissance par oxydation de la 4-phénylpyridine, dont la constitution, ainsi que nous le montrerons, est établie également par synthèse.

Nous concluons donc, en toute sécurité, en donnant les formules de constitution suivantes aux trois acides pyridinomonocarboniques.

2 CO^2H Az — *Acide picolique*

3 CO^2H Az — *Acide nicotique*

CO^2H 4 Az — *Acide isonicotique*

Nous avons supposé jusqu'ici une seule substitution dans le noyau pyridique. Dans le cas de deux ou plusieurs substitutions, la question se complique, et la détermination des positions devient de plus en plus difficile. Les deux remarques qui suivent seront d'un grand secours dans cet ordre de recherches.

1° Aucun acide pyridinocarbonique, excepté l'acide dipicolique ou 2.6-pyridinodicarbonique, ne donne de l'acide picolique par distillation avec de la chaux ; c'est toujours le carboxyle en position 2 voisin de l'azote qui se détruit le premier

2° Tous les acides pyridinocarboniques, aussi bien les acides mono ou polycarboniques que les acides à chaînes latérales, qui possèdent un carboxyle lié à un des deux carbones 2 ou 6 voisins de l'azote, donnent, avec le sulfate ferreux en solution aqueuse, une coloration variant du jaune au rouge foncé ; les autres acides pyridinocarboniques ne donnent jamais ces colorations.

Cette propriété curieuse des acides 2 ou 6 carboxylés a été

vérifiée dans plus de 40 cas ; elle est précieuse pour l'étude des acides pyridinocarboniques, par suite pour celle des corps pyridiques en général.

Pour fixer les positions dans les cas de plusieurs substitutions, on cherche toujours, autant que possible, à ramener les composés à un acide pyridinocarbonique, la plupart des acides pyridinocarboniques étant bien connus.

Comme exemple, montrons comment on établit les formules de constitution des six acides pyridinodicarboniques.

1° *Acide quinoléique* $C^5AzH^3.(CO^2H)^2$ (2.3). — La constitution de cet acide découle de sa formation par oxydation de la quinoléine, obtenue elle-même par l'action de l'acide sulfurique sur un mélange de glycérine et d'aniline.

Az
Quinoléine

CO^2H 3 2 CO^2H Az
Acide quinoléique

L'acide quinoléique est l'acide 2.3-pyridinodicarbonique.

2° *Acide cinchoméronique* $C^5AzH^3.(CO^2H)^2_{(3.4)}$. — Cet acide prend naissance dans l'oxydation de l'isoquinoléine :

Az
Isoquinoléine

Az CO^2H CO^2H c'est-à-dire CO^2H 4 3 CO^2H Az
Acide cinchoméronique

D'ailleurs, sous l'influence de la chaleur, il donne à la fois de l'acide picolique et de l'acide isonicotique.

3° *Acide isocinchoméronique* $C^5AzH^3.(CO^2H)^2_{(3.6)}$. — Chauffé, cet acide donne de l'acide nicotique ; donc, un des carboxyles est en 3. D'autre part, il se forme dans l'oxydation d'un acide méthylpyridinomonocarbonique, que la chaleur décompose avec formation

de la 2-méthylpyridine ; donc, le second carboxyle est voisin de l'azote en 2 ou en 6 ; comme l'acide quinoléique est l'acide 2.3, l'acide isocinchoméronique ne peut être que l'acide 6.3 ; ou, ce qui revient au même, 2.5.

4° *Acide lutidique* $C^5AzH^3.(CO^2H)^2_{(2.4)}$. — La chaleur le transforme en acide isonicotique ; donc, un des carboxyles est en 4. Le second ne peut être qu'en 2 ou 3 ; comme l'acide cinchoméronique est l'acide 3.4, il ne reste que la position 2 pour le second carboxyle de l'acide lutidique, qui colore en effet le sulfate ferreux, et qui est, par suite, l'acide 2.4.

5° *Acide dipicolique* $C^5AzH^3.(CO^2H)^2_{(2.6)}$. — Chauffé, il donne la pyridine ; chauffé avec beaucoup de précaution, il donne l'acide picolique, et jamais, en tout cas, on n'obtient d'acide nicotique ni d'acide isonicotique ; d'autre part, il colore le sulfate ferreux. C'est donc l'acide 2.6.

6° *Acide dinicotique* $C^5AzH^3.(CO^2H)^2_{(3.5)}$. — Il ne colore pas le sulfate ferreux ; donc, aucun carboxyle n'est en 2 ou 6 ; il ne donne par la chaleur que de l'acide nicotique, et jamais d'acide isonicotique ; donc, les deux carboxyles sont en 3 et 5. D'ailleurs, il se forme dans la décomposition de l'acide 2.3.5.6-pyridinotétracarbonique, et dans celle de l'acide 2.3.5-pyridinotricarbonique.

— La constitution de beaucoup de dérivés pyridiques est établie par synthèse, comme celle des acides quinoléique et cinchoméronique.

Le carbostyryle, par exemple, oxydé, donne naissance à un acide bibasique.

OH, Az — *Carbostyryle*

OH, Az, 6, 2, 3, CO^2H, CO^2H

qui est évidemment l'acide 6-oxy-pyridino-2.3-carbonique.

IV. — Synthèses générales du noyau pyridique

Voici les principales circonstances dans lesquelles se forment les corps possédant un noyau pyridique, c'est-à-dire une chaîne hexagonale constituée par cinq atomes de carbone et un atome d'azote [1].

— L'oxyde de plomb au rouge agissant sur la vapeur d'éthylallylamine donne de la pyridine.

$$\begin{array}{ccc} & CH^2 & \\ CH^3 & & CH \\ CH^2 & & CH^2 \\ & AzH & \end{array} + O^3 = 3H^2O + \begin{array}{c} \text{(hexagone)} \\ Az \end{array}$$

Ethylallylamine *Pyridine*

— On obtient de la pyridine dans la réduction de l'amido-azonaphthaline $H^2Az - C^{10}H^6 - Az = Az - C^{10}H^7$.

Il se fait d'abord de la naphthylène-diamine et de la naphthylamine :

$$AzH^2{-}C^{10}H^6Az{=}AzC^{10}H^7 + H^4 = AzH^2{-}C^{10}H^6{-}AzH^2 + AzH^2{-}C^{10}H^7$$

Amidoazonaphthaline *Naphthylène-diamine* *Naphthylamine*

Puis la naphthylène-diamine, qui possède une formule double de celle de la pyridine $C^{10}H^{10}Az^2 = (C^5H^5Az)^2$, donne cette dernière par dédoublement de sa molécule.

— La déshydratation du nitrate d'amyle donne encore de la pyridine.

$$C^5H^{11}.AzO^3 = 3H^2O + C^5H^5Az$$

Nitrate d'amyle *Pyridine*

(1) Nous ne citerons que pour mémoire la synthèse de la pyridine, faite par Ramsay, en dirigeant dans un tube de porcelaine chauffé au rouge un mélange d'acétylène et d'acide cyanhydrique, synthèse qui n'a pu être répétée.

(2) Bernthsen et Bender, *Berichte*, *16*, p. 1802, 1971.

— La quinoléine oxydée par le permanganate perd son noyau benzénique ; l'acide pyridinodicarbonique 2.3, qui en résulte, se transforme en pyridine par distillation sur de la chaux.

CO^2H
CO^2H
Az Az Az

Quinoléine *Acide pyrid.-dicarb. 2-3 ou quinoléique* *Pyridine*

C'est un cas particulier d'une méthode générale ; une quinoléine quelconque, oxydée par le permanganate, perd son noyau aromatique, et l'acide pyridinocarbonique formé donne un composé pyridique par distillation sur de la chaux.

— L'orthodicétopentaméthylène chlorée, traitée par l'AzH^3, se transforme en 3-chloropyridine [1].

CO — CHCl
CO CH^2
CH^2

CH
CH CCl
CH CH
Az

Orthodicétopentaméthylène chlorée *3-chloropyridine*

Le mécanisme de cette singulière réaction est encore inexpliqué.

— Quand on distille le chlorhydrate de pentaméthylène-diamine, on obtient du chlorhydrate d'ammoniaque, et l'hexahydropyridine ou pipéridine [2] :

CH^2
CH^2 CH^2
CH^2 CH^2
AzH^2 AzH^2
HCl

$= AzH^4Cl +$

CH^2
CH^2 CH^2
CH^2 CH^2
AzH

Chorhydrate de pentaméthylène-diamine *Hexahydropyridine ou pipéridine*

(1) *Berichte*, *22*, p. 2887.
(2) Ladenburg, *Berichte*, *18*, p. 3100.

— Si on condense, sous l'influence de la chaleur et en présence d'ammoniaque, l'éther acétylacétique avec une aldéhyde quelconque, on obtient l'éther d'un acide dihydropyridinodicarbonique ; cette réaction, tout à fait générale, est connue sous le nom de réaction de Hantsch ([1]). Exemple :

$$\begin{matrix} & R-CHO & \\ CO^2C^2H^5-CH^2 & & CH^2-CO^2C^2H^5 \\ | & & | \\ CH^3-CO & & CO-CH^3 \\ & AzH^3 & \end{matrix} = 3H^2O + \begin{matrix} & CH-R & \\ CO^2C^2H^5-C & & C-CO^2C^2H^5 \\ \| & & \| \\ CH^3-C & & C-CH^3 \\ & AzH & \end{matrix}$$

— Action de l'AzH^3 à chaud sur une aldéhyde ou un chlorure aldéhydique, ou sur un mélange d'une aldéhyde et d'une acétone ([2]). Exemple :

$$4CH^3-CHO + AzH^3 = 4H^2O + C^8H^{11}Az$$

Acétaldéhyde — *2-méthyl-5-éthyl-pyridine*

$$3CH^3-CHO + AzH^3 + 6CH^3-CO-CH^3 = 2C^8H^{11}Az + C^8H^{17}Az + 9H^2O$$

Acétaldéhyde — *Acétone* — *2.-4.-6-triméthyl-pyridine* — *2.-4.-6-triméthyl-pipéridine*

Ces réactions sont le plus souvent très complexes. Dans quelques cas, on peut en donner une explication relativement simple. Ainsi, la formation de la 3-méthylpyridine dans la distillation sèche de l'acroléine-ammoniaque peut se concevoir de la façon suivante :

le composé $\begin{matrix} CH^2=CH-CH\begin{matrix} OH \\ \end{matrix} \\ \quad\quad\quad\quad\quad\quad \rangle AzH \\ CH^2=CH-CH-OH \end{matrix}$

qui doit exister dans l'acroléine-ammoniaque, ou qui se forme sous l'action de la chaleur, perd deux molécules d'eau en fermant

([1]) *Berichte*, *18*, p. 2579.
([2]) BAEYER, *Liebig's Annalen*, *155*, 310.

la chaîne :

$$\begin{array}{c} CH\,H\;CH^2 \\ CH \diagup\!\!\diagup\; \diagdown\!\!\diagdown C - H \\ |\qquad\quad | \quad -OH \\ CH \diagdown \quad \diagup CH \\ Az \\ |\qquad | \\ OH\;\; H \end{array} = 2H^2O + \begin{array}{c} CH \\ CH \diagup \quad \diagdown C - CH^3 \\ |\qquad\quad | \\ CH \diagdown \quad \diagup CH \\ Az \end{array}$$

Acroléine-ammoniaque *3-méthyl-pyridine*

Au lieu d'acroléine-ammoniaque, on peut employer aussi un mélange de glycérine, de P^2O^5, et d'acétamide, ce dernier corps agissant en tant qu'ammoniaque ; c'est là un excellent moyen de préparer la 3-méthyl-pyridine.

La dibromodiallylamine $(C^3H^4Br)^2AzH$, qu'on obtient par l'action de l'AzH^3 sur le tribromure d'allyle $C^3H^5Br^3$, donne la même picoline sous l'influence de la chaleur.

— Dans l'action de l'AzH^3 sur l'acétone ordinaire, il se forme certains corps qui, pour des raisons qui seront développées à propos des acétonamines, doivent être considérés comme des oxyhexahydropyridines.

— A côté de ces substances, on obtient, dans l'action de l'AzH^3 ou des amines primaires sur l'acétone ordinaire, un composé de la forme générale $(CH^3)^2 = \underset{\underset{AzHR}{|}}{C} - CH^2 - CO - CH^3$; ce dernier donne, au contact de l'éther cyanacétique, une amide instable, qui perd de l'eau avec formation d'un dérivé tétrahydropyridique (¹).

$$\begin{array}{c} CO - CH^3 \\ CH^2 \diagup \qquad CH^2 - CAz \\ |\qquad\qquad | \\ (CH^3)^2 = C \diagdown \quad \diagup CO \\ AzR \end{array} = H^2O + \begin{array}{c} C - CH^3 \\ CH^2 \diagup \diagdown\!\!\diagdown C - CAz \\ |\qquad\qquad | \\ (CH^3)^2 = C \diagdown \quad \diagup CO \\ AzR \end{array}$$

(¹) GUARESCHI, *Atti d. R. Acc. delle Scienze di Torino*, 28.

— On obtient de la pyridine en chauffant avec l'iodure de méthylène le pyrrhol potassé ou le pyrrhol en présence d'éthylate de sodium [1].

$$\begin{array}{c} CH=CH \\ | \quad | \\ CH \quad CH \\ \diagdown \diagup \\ AzK \end{array} + CH^2I^2 = KI + HI + \begin{array}{c} CH \\ CH \diagup \diagdown CH \\ | \quad | \\ CH \diagdown \diagup CH \\ Az \end{array}$$

Pyrrhol potassé *Iod. méthylène* *Pyridine*

Ce n'est qu'un cas particulier d'une méthode générale de transformation des dérivés pyrrholiques en dérivés pyridiques. En employant le chloroforme, le bromoforme, le chloral au lieu d'iodure de méthylène, on obtient la pyridine chlorée ou bromée en position 3 ; avec le tétrachlorure de carbone, la même chloropyridine prend naissance. Ceci prouve que, dans la réaction, un groupe CCl dans le chloroforme, le chloral ou le trétrachlorure de carbone, est resté intact.

$$\begin{array}{c} CH=CH \\ | \quad | \\ CH \quad CH \\ \diagdown \diagup \\ AzK \end{array} + \begin{array}{c} H \quad Cl \\ | \diagup \\ C - Cl \\ | \\ Cl \end{array} = KCl + HCl + \begin{array}{c} CH \\ CH \diagup \diagdown CCl \\ | \quad | \\ CH \diagdown \diagup CH \\ Az \end{array}$$

Pyrrhol potassé *Chloroforme* *3-chloropyridine*

Le chlorure de benzylidène $C^6H^5CHCl^2$ conduit de même à la 3-phénylpyridine.

Enfin, par une réaction analogue, les homologues du pyrrhol C^4RH^3 — AzH, chauffés très longtemps à haute température, seuls ou en présence d'HCl, donnent naissance à des dérivés pyridiques.

Dans toutes ces réactions, c'est toujours le dérivé substitué en position 3 qui prend naissance.

[1] Ciamician et Silbu, *Berichte*, *18*, 1723.

— La plupart des dérivés pyroniques se transforment en dérivés pyridiques quand on les traite par l'ammoniaque.

CO
CH CH
CH CH
O

Pyrone

CO
CH CH
CH CH
AzH

4-oxypyridine

C'est sur une réaction analogue que repose la transformation par l'ammoniaque de l'éther acétonedicarbonique en glutazine, dérivé de la trioxypyridine symétrique (1).

CO
CH^2 CH^2
C^2H^5 — O — CO CO — O — C^2H^5

Éther-acétone dicarbonique

CO
CH^2 CH^2
H^2Az — CO CO — AzH^2

Diamide intermédiaire

C = AzH
CH^2 CH^2
CO CO
AzH

Glutazine

Il en est de même de la transformation par l'acide sulfurique de l'acide citramique en acide citrazique.

COH — CO^2H
CH^2 CH^2
H^2Az — CO CO — AzH^2

Acide citramique

$= AzH^3 + H^2O +$

C — CO^2H
CH CH
COH COH
Az

Acide citrazique

(1) *Berichte*, *19*, 2708 ; *20*, 2655.

— Les acides gras possédant un groupe AzH^2 en position 5 donnent, par déshydratation sous l'influence de la chaleur, des lactames qui sont des oxyhexahydropyridines (¹).

$CH - C^6H^5$
CH^2 / \ CH^2
| | $= H^2O +$
CH^2 \ $COOH$
AzH^2

Acide 3-phényl-5-amido-pentoïque

$CH - C^6H^5$
CH^2 / \ CH^2
| |
CH^2 \ / CO
AzH

2-céto-4-phényl-hexahydropyridine

— Les 5-amido-cétones perdent facilement une molécule d'eau pour se transformer en dérivés tétrahydropyridiques (²); il suffit de traiter les acétones 5-halogénées par l'ammoniaque ou par les amines primaires ; exemple :

CH^2
CH^2 / \ $CH . H$
| | $= H^2O +$
CH^2 \ $C\ O - CH^3$
$R - Az - H$

CH^2
CH^2 / \ $CH.$
| ‖
CH^2 \ / $C - CH^3$
AzR

La réaction est générale.

(¹) GABRIEL, *Berichte* (1891, 1892).
(²) LIPP, *Berichte* (1892), 2190.

CHAPITRE II

COMPOSÉS PYRIDIQUES PROPREMENT DITS

Nous comprenons sous le nom de composés pyridiques proprement dits la pyridine et tous ses dérivés de substitution, les dérivés d'addition devant être traités dans des chapitres spéciaux; cependant, nous exposerons également à part les phénylpyridines, pour des raisons que nous avons données en établissant la division de notre sujet.

Tous les composés pyridiques proprement dits dérivent de la pyridine par substitution de radicaux monovalents ou d'atomes monovalents aux atomes d'hydrogène de la pyridine.

Si on remplace les atomes d'hydrogène de la pyridine par des radicaux alcooliques, on obtient les homologues de la pyridine; si, dans la pyridine ou ses homologues, on remplace les atomes d'H par des éléments halogènes, on obtient des pyridines halogénées; par des groupes SO^3H, on obtient des pyridines sulfonées; par des groupes OH, on obtient des oxypyridines; par des groupes CAz, on obtient des pyridines cyanées (nitriles); par des groupes CO^2H, on obtient des acides pyridinocarboniques.

Pour plus de clarté dans l'exposition, nous étudierons chacun de ces groupes successivement. Les combinaisons où l'azote est pentavalent, comme les chlorhydrates et les iodométhylates, seront traitées au fur et à mesure avec celles où l'azote est trivalent. Nous terminerons par l'histoire de la pilocarpine, alcaloïde naturel qui dérive directement de la pyridine.

I. — Pyridine et ses homologues

Formation. — Nous savons déjà que la pyridine et ses homologues, qu'on désigne sous le nom générique de pyridines, existent dans l'huile animale de Dippel, dans les huiles provenant de la distillation de la houille, des tourbes et des schistes bitumineux. Elles se trouvent aussi dans la fumée de tabac, grâce à la destruction de la nicotine.

Il nous est dès maintenant facile de comprendre la présence des corps pyridiques dans les diverses huiles pyrogénées.

L'acroléine, qui provient de la déshydratation des corps gras sous l'influence de la chaleur, ou une autre aldéhyde, ou une acétone, réagit sur l'AzH^3 provenant de la décomposition des matières azotées, pour donner, avec perte d'eau, des bases pyridiques, conformément à la réaction générale découverte par M. Baeyer.

Presque tous les alcaloïdes naturels sont susceptibles de donner naissance, par des réactions quelquefois très simples, à des bases pyridiques ; c'est ainsi qu'il se forme de la 3-picoline ou 3-méthylpyridine dans la distillation de la strychnine ou de la brucine avec de la chaux ; la spartéine donne dans les mêmes conditions la 4-picoline.

Nous avons déjà vu, à propos des synthèses générales du noyau pyridique, que la pyridine se forme dans la déshydratation du nitrate d'amyle, dans la réduction de l'amidoazonaphthaline, dans l'action de l'oxyde de plomb au rouge sur la vapeur d'éthylallylamine, et dans celle de l'iodure de méthylène sur le pyrrhol en présence d'éthylate de sodium. Nous avons montré aussi comment on obtenait des bases pyridiques en chauffant avec de l'ammoniaque une aldéhyde, ou un chlorure aldéhydique, ou un mélange d'une aldéhyde et d'une acétone.

Les acides pyridinocarboniques, distillés sur de la chaux en excès, donnent des bases pyridiques. Exemple :

$$C^5Az.H^2(CO^2H)^3 = 3CO^2 + C^5H^5Az$$

Les oxypyridines sont transformées en pyridines par distillation sur de la poudre de zinc.

Les bases hydropyridiques peuvent donner naissance, par perte d'hydrogène, aux bases pyridiques ; on obtient de la pyridine quand on oxyde la pipéridine par l'acide sulfurique à chaud.

Lorsqu'on chauffe à 300° les combinaisons de la pyridine avec les iodures alcooliques, il se forme, par transposition moléculaire, l'iodhydrate d'une base homologue de la pyridine [1]. La réaction est de tous points comparable à la transformation, sous l'influence d'une température élevée, d'une base aromatique alcoïlée à l'azote en une base aromatique alcoïlée dans le noyau. Exemple :

$$Az \begin{cases} C^6H^5 \\ CH^3 \\ H \end{cases} = Az \begin{cases} C^6H^4 - CH^3 \\ H \\ H \end{cases} ;$$

de même

$$Az \begin{cases} \equiv C^5H^5 \\ - CH^3 \\ - I \end{cases} = Az \begin{cases} \equiv C^5H^4 - CH^3 \\ - H \\ - I \end{cases}$$

Les dérivés 2 et 4 prennent, en général, seuls naissance dans cette réaction.

Le chlorhydrate de triméthylène-imine donne la 3-picoline quand on le soumet à l'action de la chaleur. Il est probable qu'il se fait d'abord un composé intermédiaire à chaîne octogonale instable, qui, perdant de l'AzH^3 et de l'hydrogène, donne la picoline.

$$\begin{array}{c} AzH \\ CH^2 \quad CH^2 \\ | \qquad | \\ CH^2 \quad CH^2 \\ | \qquad | \\ CH^2 \quad CH^2 \\ AzH \end{array} = AzH^3 + H^4 + \begin{array}{c} CH \\ \| \quad\;\; \\ C \qquad C - CH^3 \\ | \qquad\; \| \\ CH \quad CH \\ Az \end{array}$$

Composé instable — *3-picoline*

Préparation. — La méthode est assez variable et quelquefois spéciale à telle ou telle base.

(1) Ladenburg, *Berichte* (1885), p. 2967.

La réaction de Ladenburg, qui consiste, comme on vient de le voir, à chauffer à haute température les combinaisons de la pyridine avec les iodures alcooliques, a permis d'obtenir, grâce à une transposition moléculaire, un grand nombre de dérivés α et γ jusque-là inconnus. Exemple :

$$C^5H^5Az\langle^{C^2H^5}_{I} \quad = \quad C^5H^4(C^2H^5)Az\langle^{H}_{I}$$

D'autres pyridines s'obtiennent en partant des quinoléines ; celles-ci, oxydées par le permanganate, donnent des acides pyridinocarboniques, que la distillation avec de la chaux transforme en bases pyridiques; c'est en partant de l'acide quinoléique ou 2.3-pyridinodicarbonique qu'on prépare industriellement la pyridine.

Presque toutes les bases pyridiques se trouvent en plus ou moins grande quantité dans le goudron de houille.

En général, pour les extraire des produits provenant de la destruction pyrogénée des matières organiques, on suit le procédé suivant :

Le produit huileux est agité avec de l'acide sulfurique dilué, qui dissout les corps basiques. Par concentration de la solution sulfurique, les pyrrhols qui s'y trouvent en général mélangés s'évaporent ou se résinifient. Dès qu'un morceau de bois de sapin humecté avec HCl ne colore plus les vapeurs en rouge, indice de la disparition totale des pyrrhols, on ajoute au liquide restant un excès de soude. On fait passer dans la liqueur alcaline un courant de vapeur d'eau, qui entraîne les bases. On décante les bases qui surnagent. Si elles contiennent de l'aniline ou des amines aromatiques, on ajoute de l'acide azotique et l'on chauffe à l'ébullition. L'aniline et ses homologues sont détruits, les bases pyridiques résistent. On précipite par l'eau ; après filtration, le liquide clair est saturé de nouveau avec un alcali. L'huile décantée est déshydratée complètement par la potasse sèche, soumise à une série de distillations fractionnées méthodiques. Les différentes bases sont ainsi isolées. Il arrive quelquefois que les points d'ébullition sont très rapprochés ; la séparation se fait alors par l'intermé-

diaire des combinaisons avec les chlorures métalliques dont nous parlerons bientôt.

Propriétés physiques. — Les bases pyridiques sont liquides, incolores, d'une odeur pénétrante, souvent désagréable. Elles sont solubles dans l'eau, la pyridine forme même avec l'eau un hydrate distillant à point fixe; cette solubilité diminue à mesure qu'augmente la teneur en carbone; les termes élevés de la série offrent cette particularité qu'ils sont moins solubles dans l'eau chaude que dans l'eau froide.

Leur densité est voisine de celle de l'eau, tantôt supérieure, tantôt inférieure. Leur point d'ébullition est inférieur à celui des bases aromatiques avec lesquelles les homologues de la pyridine sont isomériques. La pyridine bout à 115° ; la température d'ébullition monte régulièrement à mesure qu'on s'élève dans la série; la viridine $C^{12}H^{19}Az$ bout à 251°. Les différents isomères ont des points d'ébullition tantôt voisins, tantôt éloignés; par exemple, la 2-picoline bout à 130°, la 3-picoline à 143°, la 4-picoline à 144°.

Propriétés chimiques. — Les bases pyridiques sont des bases énergiques; comme l'ammoniaque, la pyridine précipite l'oxyde de cuivre de ses sels et le redissout en donnant une liqueur bleue. Elles forment avec les acides des sels cristallisés, solubles dans l'eau; les alcalis fixes séparent les bases de ces sels. Les chlorhydrates se combinent aux chlorures métalliques pour donner des sels doubles, remarquables par leur aptitude à la cristallisation. Ces propriétés et les points de fusion des sels doubles, notamment des sels platiniques, auriques et mercuriques, servent à caractériser les bases en particulier, et quelquefois à les séparer les unes des autres.

Les chloroplatinates $(C^xH^yAz.HCl)^2PtCl^4$ possèdent une propriété remarquable. Quand on chauffe longtemps à l'ébullition leur solution aqueuse, le sel double perd de l'acide chlorhydrique et se transforme en un sel de platine de la forme $(C^xH^yAz)^2PtCl^4$. Cette dernière combinaison se présente, en général, sous la forme d'un précipité jaune, moins soluble dans l'eau que le sel précédent;

c'est la réaction d'Anderson. Il se fait en même temps une certaine proportion du composé intermédiaire :

$$(C^7H^9Az.HCl)^2PtCl^4 + (C^7H^9Az)^2PtCl^4.$$

Le cyanure d'argent, le cyanure de mercure, le cyanure cuivreux, l'iodure d'argent, le chlorure d'argent, etc., se dissolvent dans la pyridine chauffée vers 80° ; les combinaisons qui se forment ainsi, comme $AgCAz.C^5H^5Az$, perdent toute la pyridine qu'elles renferment sous l'influence de la chaleur; elles sont de plus dissociables par l'eau ([1]).

La plupart des sulfites métalliques donnent des combinaisons cristallisées avec les bases pyridiques ; exemple :

$$ZnSO^3 + C^5H^5Az \ (^2).$$

Les composés obtenus par M. Schutzemberger dans l'action de l'oxyde de carbone sur le platine en présence du chlore ou du brome absorbent la pyridine comme ils absorbent l'ammoniaque; suivant les conditions et les proportions relatives des substances, on peut obtenir plusieurs sortes de combinaisons, par exemple les substances : $COPtCl^2.C^5H^5Az.HCl$, $COPtBr.^2C^5H^5Az.HBr$, ou encore $C^5H^5Az.COClPt\text{-}PtClCO.C^5H^5Az$, etc. ([3]).

Les pyridines sont des bases tertiaires; elles donnent avec les iodures alcooliques des iodures quaternaires, que l'oxyde d'argent transforme en hydrates d'ammonium quaternaires. Les iodures de pyridinium, comme l'a montré M. Ladenburg, subissent sous l'influence de la chaleur une transposition moléculaire, qui fait passer le radical alcoolique de l'azote à la position 2 ou 4. Les mêmes iodures d'ammonium quaternaires, traités par les alcalis, subissent une réaction particulière qui les transforme en un mélange de 2-oxypyridines possédant le groupement $\left({}_{R}>Az\text{—}CO\text{—}\right)$,

([1]) Varet, *Comptes rendus*, *112*, p. 390.
([2]) Denigès, *Bull. Société chimique* (1892).
([3]) Foerster, *Berichte* (1891), p. 3752.

et de dihydropyridine ; exemple :

$$2\,C^5H^5Az \left\langle \begin{matrix} C^2H^5 \\ I \end{matrix} \right. + 2\,KOH =$$

Iodoéthylate de pyridinium

$$\begin{matrix} C^4H^4 \\ \Big| \rangle CO \\ AzC^2H^5 \end{matrix} + 2\,KI + 2\,H^2O + C^5H^6AzC^2H^5$$

1-éthyle. 2-céto-1.2-dihydropyridine — *Ethyldihydropyridine*

La réaction est générale (¹).

Les bases pyridiques, comme toutes les bases tertiaires, donnent facilement des bétaïnes quand on les traite d'abord par l'acide monochloracétique, ensuite par l'oxyde d'argent ; ces bétaïnes $C^xH^y \equiv Az \begin{matrix} \diagup CH^2 \diagdown \\ \diagdown O \diagup \end{matrix} CO$ s'obtiennent également quand on traite par l'oxyde d'argent les combinaisons des bases pyridiques avec l'éther monochloracétique $CH^2Cl - COOC^2H^5$, auquel cas le groupement fonctionnel bétaïne $\left(\equiv Az \begin{matrix} \diagup CH^2 \diagdown \\ \diagdown O \diagup \end{matrix} CO \right)$ prend naissance par élimination d'alcool. On a préparé également, avec la monochlorhydrine du glycol, des combinaisons de la forme

$$C^xH^y \equiv Az \begin{matrix} \diagup CH^2 - CH^2OH \\ \diagdown Cl \end{matrix} \quad \text{et} \quad C^xH^y \equiv Az \begin{matrix} \diagup CH^2 \diagdown \\ \diagdown O \diagup \end{matrix} CH^2.$$

Un composé analogue se forme quand on fait réagir sur la pyridine le corps Cl-CH²OH, obtenu par M. Losekann dans l'action de la formaldéhyde sur HCl ; il a pour formule $C^5H^5 \equiv Az \begin{matrix} \diagup CH^2OH \\ \diagdown Cl \end{matrix}$; il est cristallisé, décomposable par la chaleur ou par les alcalis en chlohydrate de pyridine et formaldéhyde.

Le noyau pyridique offre aux agents d'oxydation une résistance extraordinaire : les chaînes latérales des pyridines sont brûlées et remplacées par des carboxyles, mais le noyau lui-même

(¹) Decker, *Berichte* (1892), p. 444.

reste intact ; la pyridine, par suite, n'est attaquée ni par l'acide chromique, ni par le permanganate, ni par l'acide nitrique fumant.

D'autres réactifs chimiques, comme les halogènes, l'acide sulfurique, n'agissent sur les pyridines que très péniblement, abstraction faite de chaînes latérales. Leur caractère positif s'oppose à l'entrée dans leur molécule de radicaux électronégatifs. On a réussi cependant à introduire dans le noyau un groupement nitré : l'acide 6-chloro-pyrid.-3-carbonique, traité par l'ammoniaque, donne l'acide 6-amido-pyrid.-3-carbonique (1) ; ce dernier se laisse nitrer facilement par un mélange d'acides sulfurique et azotique, grâce à la présence du groupe AzH^2 ; dans le composé nitré obtenu, la position du groupe AzO^2 n'a pas été déterminée, mais il est vraisemblable que ce radical électronégatif est en position 5, c'est-à-dire voisin du radical électropositif AzH^2.

Au contraire, les agents réducteurs attaquent avec la plus grande facilité les bases pyridiques, qu'ils transforment, soit en dérivés plus hydrogénés, soit, par une action plus énergique, en ammoniaque et carbures saturés. Le sodium, agissant sur la solution bouillante des bases pyridiques dans l'alcool absolu, les transforme directement en hexahydropyridines. On ne réussit qu'exceptionnellement à préparer des composés dihydro ou tétrahydropyridiques par réduction ménagée des composés pyridiques.

Si l'on traite les bases pyridiques par du sodium métallique à chaud, on obtient des bases à deux noyaux pyridiques, les bipyridyles.

Chauffées avec les aldéhydes ou avec les acétones en présence du chlorure de zinc, les bases pyridiques substituées en 2 donnent, par élimination d'eau, des composés à chaînes latérales non saturées, exemple :

$$\underset{\text{2-picoline}}{C^5AzH^4.CH^3} + \underset{\text{Benzaldéhyde}}{OCH - C^6H^5} = \underset{\text{Stilbazol}}{C^5AzH^4.CH = CH - C^6H^5} + H^2O$$

$$\underset{\text{2-picoline}}{C^5AzH^4.CH^3} + \underset{\text{Acétone}}{CO\left\langle\begin{matrix}CH^3\\CH^3\end{matrix}\right.} = \underset{\text{2-isobuténylpyridine}}{C^5AzH^4.CH = C\left\langle\begin{matrix}CH^3\\CH^3\end{matrix}\right.}$$

(1) MARCKWALD, *Berichte* (1893), p. 2187.

Quand on traite ces corps non saturés par le sodium et l'alcool absolu, on obtient, par ouverture et saturation de toutes les doubles liaisons, des pipéridines à chaînes latérales saturées.

Le chloral, en se condensant avec la 2-picoline, donne le composé $C^5AzH^4CH = CH - CCl^3$, que la potasse alcoolique transforme en acide pyridino-2-acrylique $C^5AzH^4CH = CH - CO^2H$.

Dans d'autres conditions, en chauffant les bases pyridiques 2-substituées avec les aldéhydes en présence d'eau, on observe une véritable aldolisation; il y a formation de bases hydroxylées dans les chaînes latérales ; exemple :

$$\underset{\textit{2-picoline}}{C^5AzH^4.CH^3} + \underset{\textit{Formaldéhyde}}{OCH^2} = \underset{\textit{2-picolylalcamine}}{C^5AzH^4.CH^2 - CH^2OH}$$

Ces bases, possédant en même temps une fonction alcoolique, rentrent dans la catégorie des corps que M. Ladenburg désigne sous le nom d'alcamines (en allemand Alkines). Les alcamines pyridiques sont des corps solides ou liquides, distillant dans le vide sans décomposition, facilement solubles dans l'eau et l'alcool, peu solubles dans l'éther. Traitées par le sodium et l'alcool absolu, elles fixent six atomes d'H pour donner les composés hexahydropyridiques correspondants; la 2-picolylalcamine donne ainsi la 2-pipécolylalcamine $C^5AzH^{10}.CH^2.CH^2OH$.

Caractères analytiques. — Les iodures de pyridinium, chauffés avec les hydrates alcalins et un peu d'eau, dégagent une odeur piquante de carbylamines et de sénévols toute particulière; on observe en même temps la production de matières colorantes, qui, d'après M. Œschner de Coninck, sont caractéristiques pour chaque base. Cette réaction est encore assez mal connue ; on sait seulement qu'elle donne naissance à des dérivés hydropyridiques [1].

La plupart des bases pyridiques donnent des précipités avec les solutions des chlorures métalliques ; chaque base peut être caractérisée par le point de fusion du sel double. Des traces de pyridine sont décelées à l'aide d'une solution alcoolique de sublimé, et mieux encore avec une solution de chlorure de cadmium, qui donne immédiatement un précipité blanc.

(1) Hoffmann, *Berichte* (1881), 14, p. 1497.

On peut doser les bases pyridiques dissoutes dans l'eau en mettant à profit la propriété qu'elles possèdent de précipiter l'oxyde ferrique de ses combinaisons salines. Après avoir ajouté une certaine quantité de chlorure ferrique, on titre la base avec de l'acide sulfurique normal, qu'on fait couler goutte à goutte jusqu'à redissolution du précipité de peroxyde primitivement formé.

Voici les noms et les formules de quelques bases pyridiques; la plupart peuvent être retirées du goudron de houille, par la méthode générale d'extraction décrite plus haut; quelques-unes n'ont été obtenues que synthétiquement.

Pyridine. — C^5H^5Az.
Picolines (3 isomères) $C^5AzH^4.CH^3$.

Lutidines C^7H^9Az	1° Éthylpyridines (3 isomères) . .	$C^5AzH^4.C^2H^5$;
	2° Diméthylpyridines (6 isomères)	$C^5AzH^3.(CH^3)^2$;
Collidines $C^8H^{11}Az$	1° Normalpropylpyridines (3 isom.)	$C^5AzH^4.CH^2—CH^2—CH^3$;
	2° Isopropylpyridines (3 isom.). .	$C^5AzH^4.CH \langle {CH^3 \atop CH^3}$;
	3° Éthylméthylpyridines (10 isom.)	$C^5AzH^3.C^2H^5.CH^3$;
	4° Triméthylpyridines (6 isom.)	$C^5AzH^2.(CH^3)^3$;

Parvolines. — $C^9H^{13}Az$. — Un des nombreux isomères se forme dans la fermentation putride.
Coridines. — $C^{10}H^{15}Az$.
Rubidines. — $C^{11}H^{17}Az$.
Viridines. — $C^{12}H^{19}Az$.

II. — Dérivés halogénés des bases pyridiques

Formation. — Le chlore, le brome, l'iode, agissant directement sur les bases pyridiques, ne se substituent pas ou se substituent très difficilement aux atomes d'H du noyau; la 3-bromopyridine se forme cependant dans l'action du brome sur le chlorhydrate de pyridine à 200°. On obtient plutôt en général des produits d'addition instables, qui, sous l'influence de la chaleur, peuvent se transformer en produits de substitution. L'introduction des halogènes dans le noyau devient possible si un ou plusieurs atomes

d'H sont déjà remplacés par un groupe électronégatif, comme SO^3H; on obtient une dibromopyridine en traitant par le brome une solution aqueuse bouillante d'acide pyridinomonosulfonique.

Les pyridines chlorées ou bromées en 3 se forment, nous l'avons montré dans le chapitre I, quand on traite les pyrrhols potassés par le chloroforme ou le bromoforme, ou par le chloral, ou même par l'acide trichloracétique ou le tétrachlorure de carbone.

Nous avons signalé aussi la transformation, sous l'influence de l'ammoniaque, de l'orthodicétopentaméthylène chlorée en 3-chloropyridine.

Les oxypyridines peuvent donner aussi, sous l'influence des chlorures de phosphore, des chloropyridines ; la 4-chloropyridine, par exemple, se forme quand on traite la 4-oxypyridine par le trichlorure de phosphore.

Certains dérivés polychlorés ou polybromés donnent des dérivés moins riches en chlore ou en brome quand on les chauffe avec HI.

On connaît peu de dérivés iodés. La 4-iodopyridine se prépare par l'action de HI à 150° sur la 4-chloropyridine.

Dans beaucoup de cas, la place occupée par l'halogène dans le noyau est inconnue.

Propriétés. — Les dérivés halogénés des bases pyridiques sont tantôt liquides, tantôt solides, suivant le nombre d'atomes halogènes contenus dans la molécule. Le caractère basique des pyridines a été notablement affaibli par l'introduction d'atomes électronégatifs ; les dérivés monohalogénés donnent encore des sels stables avec les acides ; les sels des dérivés dihalogénés sont déjà dissociables par l'eau. Les chloroplatinates se forment en général facilement. On peut obtenir quelquefois des bétaïnes ; c'est ainsi que la 3.5-dibromopyridine, traitée par l'acide monochloracétique, puis par l'oxyde d'argent, donne le composé

$$C^5H^3Br^2 \equiv Az\langle {}^{CH^2}_{O} \rangle CO$$

La stabilité des dérivés halogénés des pyridines est assez variable;

elle dépend de la nature, de la place, et du nombre des substitutions. Ainsi, la 3-chloropyridine est tellement stable qu'elle ne peut pas être transformée en pyridine par réduction, tandis qu'avec la 3-bromopyridine la transformation est possible. La trichloropyridine, chauffée avec de l'éthylate de sodium, échange seulement un atome de chlore contre un radical OC^2H^5; la substitution est facile dans le cas de la 4-chloro, de la 4-bromopyridine, et avec la 3.5-dibromopyridine elle est totale.

III. — Dérivés sulfonés des bases pyridiques

L'acide sulfurique réagit sur les pyridines comme sur les dérivés du benzène, quoique plus difficilement et à très haute température seulement, pour donner des produits de substitution. On a constaté, sur le petit nombre de dérivés sulfonés ainsi obtenus, qu'ils étaient tout à fait analogues à ceux de la série aromatique.

Ce sont des corps solides, facilement solubles dans l'eau ; leurs sels sont également solubles. Par fusion avec les alcalis, ils donnent des oxypyridines, qui correspondent aux phénols obtenus avec les acides benzène-sulfoniques. Leurs sels de sodium, distillés avec du cyanure de potassium, donnent des nitriles.

Exemple :

$$C^5AzH^4.SO^3Na + KCAz = SO^3KNa + C^5AzH^4.CAz.$$

Il est remarquable de voir le chlore ou le brome se substituer facilement au radical SO^3H dans les acides pyridino-sulfoniques.

En chauffant à 160° le sel de sodium de l'acide pyridino-3-sulfonique avec de l'iodure de méthyle, on obtient une sorte de

bétaïne, une sulfobétaïne

```
        CH
  CH/  \C — SO²
   |     |     |
  CH\  /CH     |
      Az———————O
 CH³/
```

sulfobétaïne

corps cristallisé qui ne se combine pas aux acides, qui ne donne pas de chloroplatinate, et que les alcalis décomposent avec formation de méthylamine [1].

IV. — Oxypyridines

En remplaçant un ou plusieurs atomes d'H du noyau pyridique par des oxhydryles, on obtient des oxypyridines. On en connaît un grand nombre. Elles prennent naissance dans des réactions quelquefois simples, souvent compliquées. Nous montrerons plus loin que beaucoup d'entre elles se comportent tantôt comme de véritables phénols, tantôt comme des corps possédant des groupes CO (pyridones), c'est-à-dire qu'elles nous offrent des exemples très nets de tautomérie ; nous écrirons, en attendant, les formules cétoniques, qui cadrent mieux que les autres avec les modes de formation.

Formation. — On obtient des oxypyridines en fondant les dérivés sulfonés avec les alcalis.

Certains dérivés halogénés sont attaqués par la potasse alcoolique avec formation d'éthers oxydes, c'est-à-dire de composés où l'élément halogène est remplacé par un radical comme OC^2H^5.

Lorsqu'on chauffe avec AzH^3 l'éther acétone-dicarbonique, on obtient une imidodioxypyridine, la glutazine. (Voir chapitre I.) La

(1) Hantsch, *Berichte*, *19*, 31.

glutazine, hydratée par HCl, donne la trioxypyridine symétrique, transformable elle-même en glutazine par l'ammoniaque.

C = AzH
CH^2 CH^2
CO CO
AzH
Glutazine

CO
CH^2 CH^2
CO CO
AzH
Trioxypyridine symétrique

Les combinaisons des bases pyridiques avec les iodures alcooliques donnent, quand on les traite par les lessives alcalines, des 2-oxypyridines. (Voir Pyridine et ses homologues.)

— Une méthode très générale de préparation des oxypyridines consiste à chauffer les acides oxypyridinocarboniques, qui perdent ainsi de l'acide carbonique. Ce procédé est intéressant, parce qu'il permet d'utiliser comme matière première des substances naturelles, comme l'acide chélidonique, l'acide méconique, l'acide citrique, qui peuvent conduire, par une série de traitements, à la préparation de quelques acides oxypyridinocarboniques.

La 4-oxypyridine prend naissance dans l'action de la chaleur sur l'acide chélidamique ou oxypyridinodicarbonique.

CO
CH CH
CO^2H — C C — CO^2H
AzH
Acide chélidamique

CO
CH CH
CH CH
AzH
4-oxypyridine

L'acide trioxypicolique $C^5AzH(OH)^3CO^2H$ donne, par décomposition sous l'influence de la chaleur, une trioxypyridine $C^5H^2Az.(OH)^3$, connue sous le nom d'acide pyromécazonique.

La préparation de la lutidone ou 2.6-diméthyl.-4-oxypyridine est une synthèse fort intéressante. On traite l'éther acétylacétique cuivré par le gaz phosgène ; l'éther diméthylpyrone dicarbonique ainsi obtenu, chauffé avec de l'ammoniaque, donne l'éther lutidone-dicarbonique, et l'acide correspondant se décompose à chaud en acide carbonique et lutidone; voici la suite

des réactions [1]

CO
Cl / \ Cl
$CO^2C^2H^5 — CH^2$ $CH^2 — CO^2C^2H^5$
| |
$CH^3 — CO$ $CO — CH^3$ =

CO
$CO^2C^2H^5 — C$ $C — CO^2C^2H^5$
$H^2O + 2HCl +$
$CH^3 — C$ $C — CH^3$
O

CO CO
$CO^2H — C$ $C — CO^2H$ $CO^2H — C$ $C — CO^2H$
par AzH^3 ⟶
$CH^3 — C$ $C — CH^3$ $CH^3 — C$ $C — CH^3$
O AzH

CO
CH CH
par chaleur ⟶
$CH^3 — C$ $C — CH^3$
AzH
Lutidone

L'acide triméthylpyridinodicarbonique $C^5Az(CH^3)^3_{(2.4.6)}(CO^2H)^2_{(3.5)}$, traité par l'iodure de méthyle, puis par l'oxyde d'argent, donne un hydrate de pyridinium, qui, chauffé avec HCl à 180°, perd de l'acide carbonique, de l'acide acétique, et se transforme en une oxypyridine, le méthylpseudolutidostyryle.

$C — CH^3$ $C — CH^3$
$CO^2H — C$ $C — COOH$ CH CH
$= CO^2 + CH^3 — CO^2H +$
$CH^3 — C$ $C — CH^3$ $CH^3 — C$ CO
Az — OH $AzCH^3$
| *Méthylpseudolutidostyryle*
CH^3

(1) CONRAD et GUTZEIT, *Berichte*, *19*, p. 23, et *20*, p. 155.

Ce corps, oxydé par le permanganate, donne de l'acide méthyloxamique $CO^2H - COAzHCH^3$, ce qui prouve que le méthyle était fixé à l'azote. De plus, chauffé longtemps avec HCl, il donne CH^3Cl et le pseudolutidostyryle ; ce dernier se transforme à son tour, quand on le traite par l'iodure de méthyle et la potasse, en méthylpseudolutidostyryle ; le pseudolutidostyryle possède donc la formule de constitution suivante ([1]).

C — CH^3
CH CH
CH^3 — C CO
AzH

Pseudolutidostyryle

Propriétés et constitution. — Les oxypyridines présentent avec les phénols, et surtout avec les amidophénols, de grandes analogies. Ces corps sont en général solides, solubles dans l'eau, et leurs solutions aqueuses, comme celles des phénols, donnent des colorations caractéristiques avec le chlorure ferrique.

On connaît une dioxypyridine, où les deux carboxyles sont en position 2 et 6, c'est-à-dire en position méta l'un par rapport à l'autre ; comme la résorcine, où les deux oxhydryles ont la même situation relative, ce composé peut former avec l'anhydride phthalique un fluorescéine.

L'acide pyromécazonique $C^5AzH^2(OH)^3Az$, qui possède des propriétés acides et qui est une trioxypyridine, colore le chlorure ferrique en bleu, réduit le nitrate d'argent, et donne à l'oxydation un composé quinonique $C^5AzH^2.O^2.OH$. Cette quinone, réduite par l'acide sulfureux, régénère l'hydroquinone correspondante ou acide pyromécazonique ; sa couleur est rouge brique, elle ne colore plus le perchlorure de fer et possède l'odeur habituelle des quinones benzéniques. Ces faits montrent que l'acide pyromécazonique doit renfermer 2 OH en position para.

Les oxypyridines peuvent donner des combinaisons salines avec les métaux, et des éthers oxydes, peu stables, il est vrai, avec les

([1]) Hantsch, *Berichte*, 17, p. 1019 et 2903.

alcools. Les polyoxypyridines se comportent comme de véritables acides monobasiques : elles décomposent les carbonates alcalins. Le caractère basique s'affaiblit à mesure que l'oxygène s'accumule dans la molécule : les sels des polyoxypyridines avec les acides sont décomposables par l'eau.

Traitées par les chlorures de phosphore, les oxypyridines donnent des pyridines halogénées ; distillées sur de la poudre de zinc, elles perdent leur oxygène pour se transformer en pyridines correspondantes.

Certaines oxypyridines sont de nature cétonique. La trioxypyridine symétrique possède certainement un groupe CO dans sa molécule, car elle peut former une oxime et une hydrazone ; et, comme l'oxime peut être obtenue dans l'action de l'hydroxylamine, avec mise en liberté d'ammoniaque, sur la glutazine ou 2.6-dioxy.-4-imidopyridine, le groupement cétonique est certainement en position para par rapport à l'azote.

D'autres oxypyridines, quoique ne se combinant pas avec l'hydroxylamine ou la phénylhydrazine, doivent être considérées comme cétoniques, soit à cause de leurs modes de formation, soit à cause de quelques-unes de leurs propriétés. Cependant, elles peuvent, dans des conditions spéciales, se comporter comme des dérivés hydroxylés, c'est-à-dire comme des corps phénoliques ; ce sont là des cas de tautomérie, comme on en rencontre souvent dans les chaînes fermées. En voici quelques exemples.

1° L'acide coumalique, qui provient du traitement de l'acide malique par l'acide sulfurique, et dont la formule de constitution est bien établie, donne, quand on le chauffe avec de l'ammoniaque, l'acide 2-oxy.-pyrid.-5-carbonique ; ce dernier se décompose par la chaleur en CO^2 et 2-oxypyridine ; et si, au lieu d'ammoniaque, on fait réagir une amine primaire, la méthylamine, par exemple,

```
          CH                       CH                   CH
CO²H — C ⁄  ⟍ CH      CO²H — C ⁄  ⟍ CH        CH ⁄  ⟍ CH
        ‖      |               ‖      |            ‖      |
       CH ⟍  ⁄ CO             CH ⟍  ⁄ CO          CH ⟍  ⁄ CO
          O                       AzH                  AzH
```

Acide coumalique — *Acide 2-oxy-pyrid.-5-carb.* — *2 oxypyridine*

on obtient un acide qui, réduit par l'amalgame de sodium, dégage de la méthylamine ; le groupe méthyle était bien sur l'azote, et la 2-oxypyridine doit renfermer le groupe CO.

Les oxypyridines qui se forment quand on traite les iodures de pyridinium par des solutions alcalines sont identiques avec celles qui dérivent de l'acide coumalique et possèdent, par conséquent, un groupement CO.

Cependant les propriétés de la 2-oxypyridine, notamment celle de donner des sels avec les métaux, ne concordent pas avec la formule cétonique ; de plus, suivant les conditions expérimentales, l'iodure d'éthyle réagissant sur ce composé donne l'un ou l'autre des deux dérivés suivants, dont le premier dégage de

CO — AzC^2H^5 $C — OC^2H^5$ — Az

l'éthylamine, et le second de l'ammoniaque sous l'influence de l'amalgame de sodium.

Des faits semblables s'observent avec la 4-oxypyridine, qui, d'après sa synthèse en partant de l'acide chélidamique, doit renfermer un groupe CO.

Dans ces deux cas, et dans les cas analogues, nous sommes forcés d'admettre une grande mobilité de l'atome d'hydrogène de l'imidogène AzH, mobilité qui change facilement le groupe CO en groupe COH, et AzH en Az, de la façon suivante :

CO / CH CH / CH CH / AzH	⟶	COH / CH CH / CH CH / Az	CH / CH CH / CH CO / AzH	⟶	CH / CH CH / CH COH / Az

De pareils phénomènes de tautomérie s'observent souvent, dans les chaînes fermées, entre les positions ortho ou para.

La 3-oxypyridine ne possède pas ces propriétés tautomériques, le carbone 3 étant en position méta par rapport à l'azote ; elle se comporte d'ailleurs comme un véritable phénol et elle est sans aucun doute un dérivé hydroxylé de la pyridine.

2° Nous avons montré plus haut que le méthylpseudolutidostyryle, oxydé, donnait naissance à de l'acide oxaminique $CO^2H - COAzHCH^3$; le méthyle y est donc bien fixé à l'azote, et le groupement CO existe dans le méthylpseudolutidostyryle, par suite dans le pseudolutidostyryle ;

3° La lutidone, en vertu de son mode même de formation en partant de l'oxychlorure de carbone et de l'éther acétylacétique, rénferme certainement le groupe CO en position para par rapport à l'azote.

V. — Dérivés cyanés des bases pyridiques (nitriles)

Quand on distille les sels de sodium des acides pyridinosulfoniques avec du cyanure de potassium, on obtient des pyridines cyanées, qui sont de véritables nitriles, analogues aux nitriles de la série aromatique. Ces composés sont encore basiques ; ils se combinent aux acides pour donner des sels. Hydratés par HCl, ils se transforment en acides pyridinocarboniques ; cette réaction est utilisée pour la détermination des groupes SO^3H dans le noyau.

On ne connaît encore qu'un très petit nombre de nitriles pyridiques. Ils possèdent d'ailleurs toutes les propriétés des nitriles aromatiques. La 3-cyanpyridine, par exemple, qui s'obtient facilement par fusion de sel de sodium du dérivé sulfoné avec le cyanure de potassium, fixe l'hydroxylamine pour donner la nicoténylamidoxime correspondante

$$C^5AzH^4 - C \begin{cases} AzH^2 \\ AzOH \end{cases}$$

VI. — Acides pyridinocarboniques

Les acides pyridinocarboniques résultent du remplacement des atomes d'H du noyau pyridique par des carboxyles CO^2H.

Formation. — Ils prennent naissance, d'une façon générale, dans l'oxydation des homologues de la pyridine par le permanganate ; les chaînes latérales, quelle que soit leur complexité, sont transformées en groupes CO^2H. Une oxydation suffisamment énergique les brûle toutes sans exception ; en opérant avec précaution, on peut arriver à laisser intactes une ou plusieurs chaînes latérales, et obtenir ainsi les acides pyridinocarboniques des bases homologues de la pyridine, comme l'acide lutidine-carbonique $C^5AzH^2.(CH^3)^2CO^2H$, qui provient de l'oxydation ménagée de la collidine correspondante $C^5AzH^2(CH^3)^3$. Réciproquement, les acides polycarboniques peuvent perdre successivement, sous l'influence de la chaleur, une ou plusieurs molécules de CO^2, pour donner des corps de moins en moins acides, et finalement des substances ne possédant plus de carboxyles, c'est-à-dire la pyridine et ses homologues. On peut poser comme règle que le premier carboxyle qui se détruit est en position ortho par rapport à l'azote ; dans cette position, en effet, le carboxyle est peu stable, et il suffit de traiter l'acide pyrid.-2-carbonique par la potasse alcoolique pour obtenir du carbonate de potassium et de la pyridine.

Les quinoléines donnent à l'oxydation des acides pyridino-carboniques, grâce à la destruction du noyau benzénique. Si elles ne renferment pas de chaînes latérales dans le noyau azoté, mais seulement des atomes ou groupes électronégatifs, comme Cl, Br, OH, etc., on obtient des acides pyridinodicarboniques, possédant ces mêmes radicaux négatifs ; exemple :

OH
Az

CO^2H
CO^2H OH
Az

Si le noyau pyridique de la quinoléine contient un ou plusieurs groupes méthyle, propyle, etc..., on peut obtenir directement un acide pyridinopolycarbonique.

Dans tous les cas, un acide pyridinopolycarbonique provenant d'une quinoléine possédera toujours deux carboxyles en position 2.3; ceci résulte de son mode même de formation.

Si, au lieu de quinoléines vraies, on oxyde des isoquinoléines, les acides obtenus auront deux carboxyles en position 3.4; exemple :

Az ⟶ CO^2H (4), CO^2H (3), 5, 6, 1, 2, Az

Un autre moyen d'obtenir des acides pyridinocarboniques consiste à saponifier les pyridines cyanées par HCl, qui transforme le groupement CAz en groupement CO^2H.

Les acides du groupe de la pyrone peuvent donner, quand on les traite par l'ammoniaque, des acides oxypyridinocarboniques. Exemple :

CO
CH CH
CO^2H — C C — CO^2H
O

Acide chélidonique

CO
CH CH
CO^2H — C C — CO^2H
AzH

Acide chélidamique

Enfin, quand on oxyde la plupart des alcaloïdes naturels, on obtient des acides pyridinocarboniques, dont le nom rappelle souvent cette origine ; par exemple, l'acide papavérique se forme dans l'oxydation de la papavérine, l'acide berbéronique dans celle de la berbérine, l'acide cinchoméronique dans celle des alcaloïdes du quinquina.

Propriétés. — Les acides pyridinocarboniques rappellent par leurs propriétés les acides amidés de la série aromatique. Ils

sont tous solides, assez solubles dans l'eau et l'alcool, peu ou point solubles dans l'éther et le benzène.

Ils perdent de l'acide carbonique sous l'influence de la chaleur, surtout en présence de chaux.

Ils se combinent, soit avec les bases, soit avec les acides, pour donner des sels.

On peut obtenir souvent des chloroplatinates, rarement des iodométhylates. Les propriétés basiques s'affaiblissent quand le nombre de carboxyles contenus dans la molécule augmente ; les sels des acides dicarboniques avec les acides sont déjà dissociables par l'eau, et le caractère basique a complètement disparu dans l'acide pentacarbonique $C^5Az(CO^2H)^5$.

Quelques acides peuvent donner, quand on chauffe leur sel de potassium avec de l'iodure de méthyle, des composés analogues aux bétaïnes ; avec l'acide picolique et avec l'acide nicotique, on obtient ainsi deux bétaïnes isomériques.

$$\begin{array}{ccc} & C^5H^4 - CO_{(2)} \\ & \Vert \quad\quad | \\ CH^3 - & Az_{(1)} - O \end{array}$$

Méthylbétaïne picolique

$$\begin{array}{ccc} & C^5H^4 - CO_{(3)} \\ & \Vert \quad\quad | \\ CH^3 - & Az_{(1)} - O \end{array}$$

Méthylbétaïne nicotique

Les acides polycarboniques qui ont deux carboxyles en position ortho l'un par rapport à l'autre possèdent des propriétés analogues à celles de l'acide phthalique. L'acide quinoléique, l'acide cinchoméronique, et l'acide papavérique, trois acides orthodicarboniques, se transforment en anhydrides $\left(\begin{array}{c} CO - \overset{|}{C} = \overset{|}{C} - CO \\ \diagdown \; O \; \diagup \end{array}\right)$ quand on les chauffe avec de l'anhydride acétique ; ces anhydrides peuvent à leur tour donner des imides $\left(\begin{array}{c} CO - \overset{|}{C} = \overset{|}{C} - CO \\ \diagdown \; AzH \; \diagup \end{array}\right)$.

On a préparé, avec l'anhydride quinoléique et les phénols, des matières colorantes comparables aux phthaléines ; la résorcine a donné une véritable fluorescéine, que le brome transforme en une sorte d'éosine.

Les acides pyridinocarboniques peuvent donner des acétones quand on distille le mélange de leur sel de calcium avec le sel de calcium d'un autre acide organique ; on a obtenu ainsi, avec l'acide picolique, les acétones $C^5AzH^4.CO-CH^3$, $C^5AzH^4.CO-C^2H^5$, $C^5AzH^4.CO-C^3H^7$, et avec l'acide nicotique les acétones isomériques avec les précédentes. Les rendements sont mauvais dans ces réactions. Quant à la méthode de MM. Friedel et Crafts, elle ne donne aucun résultat net [1].

Beaucoup d'acides halogénés, traités par des agents de réduction spéciaux, perdent progressivement leurs éléments halogènes ; par exemple, l'acide dichloropicolique se transforme successivement en monochloropicolique, puis en acide picolique, quand on le réduit par HI en solution acétique. La réduction attaque quelquefois même le carboxyle, pour le transformer en méthyle ; c'est ainsi que l'acide 2.6-dichloroisonicotique donne par réduction la 4-picoline.

Comme la pyridine et ses homologues, les acides pyridinocarboniques peuvent fixer six atomes d'H pour passer au type hexahydropyridique ; l'acide picolique, l'acide nicotique et l'acide isonicotique, réduits par le sodium et l'alcool absolu, ont donné les trois acides pipéridine-carboniques correspondants ; ceux-ci contiennent bien dans leur molécule un groupe AzH, car, comme toutes les bases secondaires, ils peuvent former des dérivés nitrosés, et aussi des dérivés acides avec les chlorures d'acides [2].

Quand on traite les acides pyridinocarboniques en solution potassique par l'amalgame de sodium, ils se transforment en acides non azotés. La réaction n'a été faite que sur quelques-uns d'entre eux, mais elle paraît générale. — L'acide cinchoméronique donne un acide de constitution mal connue, l'acide cinchonique $C^7H^8O^6$, lequel perd de l'eau et de l'acide carbonique à la distillation sèche en donnant l'anhydride de l'acide pyrocinchonique ou diméthylfumarique

$$\begin{matrix} CH^3 - C - CO^2H \\ \| \\ CH^3 - C - CO^2H \end{matrix}$$

identique à celui qui prend naissance dans le traitement de l'acide 2-dichlo-

(1) Engler, *Berichte* (1891), 2525.
(2) Ladenburg et Wendler, *Berichte* (1892), p. 2768.

ropropionique $CH^3 - CBr^2 - CO^2H$ par la poudre d'argent. — Avec les trois acides pyridinomonocarboniques, on obtient trois acides bibasiques isomériques, qui dérivent des acides adipiques. Ces nouveaux acides possèdent dans leur molécule un OH en position 5; en effet, outre qu'ils forment très facilement des lactones, le dérivé chloré correspondant, traité par AzH^3, donne un dérivé amidé qui se transforme à la distillation, par perte d'eau et de CO^2, en pipéridone ou lactame de l'acide 5-amidovalérianique $AzH^2 - CH^2 - (CH^2)^3 - CO^2H$. L'acide obtenu avec l'acide picolique a pour formule de constitution

$$CO^2H - (CH^2)^3 - CHOH - CO^2H,$$

car HI en présence du phosphore le réduit à l'état d'acide adipique normal; celui qui dérive de l'acide nicotique n'est autre que l'acide 5-oxy.-2-méthyl.-glutarique

$$CO^2H - CH^2 - CH^2 - \underset{\underset{CO^2H}{|}}{CH} - CH^2OH$$

car il donne l'acide 2-méthylglutarique par réduction; l'acide provenant de l'acide isonicotique ne peut être que l'acide 5-oxyéthylsuccinique $CO^2H - CH^2 - \underset{\underset{CO^2H}{|}}{CH} - CH^2 - CH^2OH$, car il se transforme par réduction en acide éthylsuccinique [1].

Tous les acides possédant un carboxyle en position 2 ou 6, quelle que soit d'ailleurs la nature des groupes substituants dans les autres positions, donnent avec le sulfate ferreux (voir chap. Ier) une coloration qui varie du jaune au rouge. Enfin, nous avons vu (chap. Ier) que, de tous les carboxyles, les carboxyles voisins de l'azote étaient les moins stables, et qu'ils se détruisaient toujours les premiers dans la décomposition des acides pyridinocarboniques.

On connaît un grand nombre d'acides pyridinocarboniques. Nous parlerons ici des plus importants. Plusieurs d'entre eux nous sont déjà connus; nous ne ferons que les rappeler.

(1) Weidel, *Monast. f. Chem.*, II, p. 501.

1° Acides monobasiques

Acide picolique $C^5AzH^4.(CO^2H)_{(2)}$ (voir chapitre 1er);

Acide nicotique $C^5AzH^4.(CO^2H)_{(3)}$ (voir chapitre 1er).

La méthylbétaïne nicotique

CO

CH^3 — Az — O

est identique à la trigonelline des semences de fenugrec.

Acide isonicotique $C^5AzH^4.(CO^2H)_{(4)}$ (voir chapitre 1er).

Acide coménamique ou dioxypicolique $C^5AzH^4O^2.(CO^2H)_{(2)}$. — On le prépare en chauffant l'acide coménique, qui est un acide oxypyronemonocarbonique $C^5H^3O^3.(CO^2H)$, avec de l'ammoniaque; l'acide coménique lui-même provient de la décomposition par la chaleur de l'acide méconique ou acide oxypyronedicarbonique $C^5H^2O^3.(CO^2H)^2$. Remarquons que l'acide coménique, traité par PCl^5, puis par HI, se transforme en acide comanique ou pyronemonocarbonique, dont le carboxyle est en 2, puisque cet acide provient de l'action de la chaleur sur l'acide chélidonique ou 2.6-pyronedicarbonique. (Voir plus loin.) On en conclut que, dans l'acide coménique lui-même, et, partant, dans l'acide coménamique, le carboxyle est également en position 2. Les formules de constitution des acides coménique et coménamique sont les suivantes :

CO
(OH) C CH
CH C — CO^2H
O

Acide coménique

CO
(OH) C CH
CH C — CO^2H
AzH

Acide coménamique

la place seule de l'oxhydryle étant indéterminée.

Acide oxynicotique $C^5H^3.CO^2H_{(5)} \left\langle \begin{matrix} CO_{(2)} \\ | \\ AzH \end{matrix} \right.$. — Il s'obtient soit en traitant par AzH^3 l'acide coumalique, soit dans la décomposition par la chaleur de l'acide oxyquinoléique, qui provient lui-même de l'oxydation de la 2-oxyquinoléine ou carbostyryle. Comme il donne, quand on le traite par PCl^5, puis par HI, de l'acide chloronicotique, son carboxyle est en 5. Nous savons qu'il possède deux formules tautomériques, comme la plupart des oxypyridines.

Acide citrazique ou dioxyisonicotique $C^5AzH^2.(OH)^2_{(2\text{-}6)}CO^2H_{(4)}$. — La diamide citrique ou acide citramique, qu'on obtient en faisant réagir l'ammoniaque sur l'éther citrique, donne l'acide dioxyisonicotique quand on le chauffe avec de l'acide sulfurique, par perte d'eau et d'ammoniaque.

$$C(OH)(CO^2H)\left\langle \begin{matrix} CH^2-CO-AzH^2 \\ CH^2-CO-AzH^2 \end{matrix} \right. \text{donne}\ C(CO^2H) \left\langle \begin{matrix} CH=C(OH) \\ CH=C(OH) \end{matrix} \right\rangle Az$$

Comme l'acide citrazique, sous l'influence de PCl^5 et de HI, donne l'acide isonicotique, son carboxyle est bien en position 4. Traité par l'étain et HCl, il est réduit à l'état d'acide tricarballylique

$$\begin{matrix} CH^2 & - & CH & - & CH^2 \\ | & & | & & | \\ CO^2H & & CO^2H & & CO^2H \end{matrix}$$

2° Acides bibasiques

Acide quinoléique $C^5AzH^3(CO^2H)^2_{(2\text{-}3)}$ (voir chapitre Ier);

Acide cinchoméronique $C^5AzH^3(CO^2H)^2_{(3\text{-}4)}$ (voir chapitre Ier).

A cet acide se rattache l'acide apophyllénique, qui prend naissance dans l'oxydation de la cotarnine, dérivée de la narcotine de l'opium. On le prépare synthétiquement en faisant réagir l'iodure de méthyle sur l'acide cinchoméronique. Traité par HCl à la température de 250°, il donne CH^3Cl et de l'acide cinchoméronique. Cette décomposition et sa synthèse nous montrent que cet acide

est une bétaine, dont la formule de constitution est vraisemblablement la suivante

CO^2H
CO
CH^3 — Az — O

Acide apophyllénique

Acide isocinchoméronique $C^5AzH^3\ (CO^2H)^2_{(2\text{-}5)}$ (voir chapitre 1er) ;
Acide lutidique $C^5AzH^3\ (CO^2H)^2_{(2\text{-}4)}$ (voir chapitre 1er) ;
Acide dipicolique $C^5AzH^3.\ (CO^2H)^2_{(2\text{-}6)}$ (voir chapitre 1er) ;
Acide dinicotique $C^5AzH^3.\ (CO^2H)^2_{(3\text{-}5)}$ (voir chapitre 1er) ;
Acide chélidamique $C^5AzH^2.OH_{(4)}.(CO^2H)^2_{(2\text{-}6)}$. — On l'obtient en traitant par AzH^3 l'acide chélidonique ; sa formule de constitution dépend donc de celle de ce dernier. M. Claisen (1) a fait une synthèse de l'acide chélidonique qui en établit la constitution. On condense l'acétone avec l'éther oxalique au moyen de l'éthylate de sodium ; l'éther xanthochélidonique ainsi obtenu, chauffé avec HCl, se saponifie et perd une molécule d'eau en donnant l'acide chélidonique identique à celui de la chélidoine.

CO
CH^2 CH^2
CO^2H — CO CO — CO^2H

Acide xanthochélidonique

CO
CH CH
CO^2H — C C — CO^2H
O

Acide chélidonique

CO
CH CH
CO^2H — C C — CO^2H
AzH

Acide chélidamique

Sous l'influence de la chaleur, l'acide chélidamique donne la 4-oxypyridine.

(1) *Berichte*, 24, 111.

Acide uvitonique $C^5AzH^2.CH^3_{(2)}.(CO^2H)^2_{(4-6)}$. — Il est ainsi appelé parce qu'il se forme dans l'action de l'ammoniaque sur l'acide pyruvique. Chauffé, il se transforme en acide 2-méthylisonicotique; donc le groupe méthyle est en 2, et l'un des carboxyles en 4 ; quant au second carboxyle, il ne peut être qu'en 6, car on obtient cet acide dans l'oxydation ménagée de la triméthylpyridine symétrique $C^5AzH^2(CH^3)^3_{(2-4-6)}$.

Acide papavérique. — On l'obtient dans l'oxydation de la papavérine ; sa constitution est encore mal connue.

3° Acides tribasiques

Acide carbocinchoméronique $C^5AzH^2.(CO^2)^3_{(2-3-4)}$. — Il se forme dans l'oxydation de la plupart des alcaloïdes du quinquina, et aussi dans l'oxydation de la papavérine.

Acide berbéronique $C^5AzH^2.(CO^2H)^3_{(6.3.4)}$. — Il prend naissance dans le traitement de la berbérine par l'acide azotique.

Acide carboïsocinchoméronique $C^5AzH^2.(CO^2H)^3_{(2-5-6)}$.

4° Acides tétrabasiques

Les trois acides pyridinotétracarboniques prévus par la théorie sont connus, ainsi que leurs formules de constitution.

5° Acides pentabasiques

L'unique acide que la théorie prévoit $C^5Az.(CO^2H)^5$ est également connu.

PILOCARPINE

A la pyridine se rattachent directement quelques alcaloïdes naturels ; ce sont, d'une part, la pilocarpine, la pilocarpidine et la jaborine du Pilocarpus pinnatifolius, d'autre part la jaborandine du Piper Jaborandi.

En 1887, MM. Hardy et Calmels ont publié une synthèse partielle de la pilocarpine, que nous allons décrire (1).

Ils ont d'abord observé les faits suivants :

Chauffée avec HCl, la pilocarpine fixe de l'eau et se dédouble en alcool méthylique et pilocarpidine.

$$C^{11}H^{16}Az^2O^2 + H^2O = CH^4O + C^{10}H^{14}Az^2O^2.$$

Pilocarpine — *Alcool méthylique* — *Pilocarpidine*

Traitée par l'eau bouillante, elle se dédouble en triméthylamine et un acide que les auteurs envisagent comme de l'acide 3-pyrid.-2-lactique.

$$C^{11}H^{16}Az^2O^2 + H^2O = (CH^3)^3Az + C^5AzH^4_{(3)}C \begin{cases} CO^2H_{(1)} \\ OH_{(2)} \\ CH^3_{(3)} \end{cases}$$

Pilocarpine — *Triméthylamine* — *Acide pyrid.-lactique*

La pilocarpine, oxydée par le permanganate, donne de l'acide nicotique, ce qui prouve que, dans la molécule de pilocarpine, il existe un noyau pyridique, avec une chaîne latérale en 3.

Si l'oxydation est faite avec précaution, on obtient en même temps un acide bibasique, qui n'est autre que l'acide 3-pyrid.-tartronique $C^5AzH^4_{(3)}.C \begin{cases} CO^2H \\ OH \\ CO^2H \end{cases}$. En effet, par oxydation, il donne l'acide nicotique ; donc, la chaîne latérale de ce dérivé de la pyridine est bien en 3 ; de plus, l'acide pyridinolactique, sous l'influence de la chaleur, perd CO^2, et on obtient le composé

$$C^5AzH^4.\ CHOH - CH^3\ ;$$

celui-ci, oxydé par le chlorure d'or, donne l'hydrate

$$C^5AzH^4 - C(OH)^2 - CH^3,$$

dont le chloroplatinate est identique à celui de synthèse qui lui a été directement comparé ; l'acide pyridinotartronique a donc pris

(1) *Comptes rendus*, *102*, 1116, 1251, 1562 ; *103*, 277 ; *105*, 68.

naissance par transformation du groupe CH^3 de l'acide pyridinolactique en CO^2H. Ces faits démontrent la constitution de ces deux acides.

La pilocarpine n'attaque pas les carbonates, ni à froid, ni à chaud, mais elle forme avec les alcalis caustiques des combinaisons que détruit l'acide carbonique; il est dès lors permis de supposer qu'il existe dans la molécule de pilocarpine un groupe COOH à l'état d'anhydride interne; en effet, on connaît les sels d'un acide $C^{11}H^{18}Az^2O^3$, l'acide pilocarpique, qui dérive de la pilocarpine par fixation d'une molécule d'eau.

Étant données ces diverses réactions, les auteurs ont attribué *a priori* les formules suivantes à la pilocarpidine et à la pilocarpine, et en ont vérifié synthétiquement l'exactitude :

```
      CH                  / COOH
CH /     \ C — C — Az (CH³)²
 |         |          \ CH³
CH \     / CH
      Az
```

Pilocarpidine

```
                          / CO — O
      CH                 /       /
CH /     \ C — C — Az (CH³)³
 |         |          \ CH³
CH \     / CH
      Az
```

Pilocarpine

Synthèse de la pilocarpine. — Elle se fait en deux phases :

1° Transformation de l'acide pyridinolactique en pilocarpidine;

2° Transformation de la pilocarpidine en pilocarpine.

On traite l'acide pyridinolactique par le bromure de phosphore PBr^3; on obtient ainsi le dérivé bromé $C^5AzH^4 - C \begin{cases} CO^2H \\ Br \\ CH^3 \end{cases}$, lequel, chauffé avec de la triméthylamine, donne la pilocarpidine.

On chauffe la pilocarpidine avec de l'iodure de méthyle en présence de potasse dissoute dans l'alcool méthylique; on fixe ainsi CH^3I sur l'azote pyridique, et CH^3OH sur l'azote de la chaîne latérale, car le corps obtenu est identique à celui qui résulte de l'action directe de l'iodure de méthyle sur la pilocarpine. Ce composé, traité par le permanganate d'argent, donne de l'iodure d'argent et un corps instable qui se décompose avec formation de pilocarpine.

La pilocarpine de synthèse possède les propriétés sudorifiques de la pilocarpine naturelle ; cependant, les points de fusion des deux chloroaurates sont un peu différents. La présence d'un carbone asymétrique dans la formule de constitution rend compte du pouvoir rotatoire de la pilocarpine naturelle.

Cette synthèse n'est que partielle, car l'acide pyridinolactique n'a encore été obtenu qu'en partant de la pilocarpine elle-même.

Ce travail si intéressant mériterait, selon nous, d'être repris, les auteurs ayant opéré sur de très faibles quantités de substances ; pour des expériences aussi délicates, il serait de toute nécessité de faire les opérations en grand.

Les autres alcaloïdes dont nous avons parlé plus haut sont encore mal connus. M. Chastaing [1], en traitant la pilocarpine par l'acide nitrique, a obtenu la jaborandine $C^{10}H^{12}Az^2O^3$. La jaborine se forme en même temps que la pilocarpidine quand on chauffe la pilocarpine avec les acides ou les alcalis étendus. La jabonine, qui paraît avoir la formule de constitution $C^5AzH^4.CH \left\langle \begin{matrix} CH^3 \\ Az(CH^3)^2 \end{matrix} \right.$, prend naissance dans la distillation sèche du sel de baryum de la pilocarpidine.

(1) *Comptes rendus*, *94*, 223 et 968.

CHAPITRE III

COMPOSÉS HEXAHYDROPYRIDIQUES

La pyridine et ses homologues traités par l'étain et HCl ([1]), ou mieux par le sodium et l'alcool absolu bouillant ([2]), fixent six atomes d'H, pour donner des bases hexahydropyridiques. Ex. :

$$C^5H^5Az + H^6 = C^5H^{11}Az.$$

Cette réduction se fait facilement; elle est beaucoup plus nette que dans le cas des dérivés du benzène. Un des atomes d'H se fixe sur l'azote, les cinq autres sur les cinq atomes de carbone du noyau, par transformation des doubles liaisons en liaisons simples. Les bases pyridiques, de tertiaires qu'elles étaient, sont devenues secondaires $\left(AzH\langle\right)$ sous l'influence de l'hydrogène naissant.

Nous savons comment, avec la nomenclature exposée au chapitre Ier, on peut nommer simplement toutes les bases hexahydropyridiques. Dans la pratique, on emploie les noms usuels des bases pyridiques, en intercalant la syllabe *pe* entre la première et la seconde syllabe de ces dernières ; exemple : lupétidine, parpévo line.

En remplaçant par des radicaux monovalents : Cl, Br, CO^2H,

([1]) Koenigs, *Berichte*, *14*, 1856.
([2]) Ladenburg, *Berichte*, *17*, 156 et 388.

les atomes d'H du noyau hexahydropyridique ou pipéridique, on obtient les dérivés chlorés, bromés, carboxylés correspondants. Les composés obtenus tirent leurs noms de ceux des dérivés pyridiques correspondants; exemple: acides nipécotique, isonipécotique.

Certains composés pipéridiques renferment un groupe CO dans le noyau. Nous les désignerons sous le nom de cétopipéridines, et nous ferons leur étude après celle des pipéridines proprement dites.

I. — Bases pipéridiques

Modes de formation. — 1° La pentaméthylène-diamine, chauffée avec HCl, perd AzH^3 et se transforme en pipéridine, la plus simple des bases hexahydropyridiques (voir chap. Ier) ;

2° M. Ladenburg obtient encore la pipéridine par réduction, à l'aide du sodium et de l'alcool absolu, du cyanure de triméthylène.

Dans cette réaction, le dinitrile se transforme en pentaméthylène-diamine, qui perd aussitôt, comme dans le cas précédent, AzH^3 en fermant la chaîne.

$$CH^2 \begin{cases} CH^2 - CAz \\ CH^2 - CAz \end{cases} \quad CH^2 \begin{cases} CH^2 - CH^2AzH^2 \\ CH^2 - CH^2AzH^2 \end{cases} \quad CH^2 \begin{cases} CH^2 - CH^2 \\ CH^2 - CH^2 \end{cases} AzH$$

Cyanure de triméthylène *Pentaméthylène-diamine* *Pipéridine*

3° Par une voie toute différente, M. Gabriel a effectué une synthèse fort intéressante de la pipéridine. Le phénol sodé, réagissant sur le chlorobromure de propylène, donne le composé

$$C^6H^5O - CH^2 - CH^2 - CH^2Cl ;$$

ce dernier, traité par le sodomalonate d'éthyle $CHNa(CO^2C^2H^5)^2$, donne l'éther d'un acide bibasique

$$C^6H^5O - CH^2 - CH^2 - CH^2 - CH \begin{cases} CO^2H \\ CO^2H \end{cases},$$

qui, chauffé à 100°, perd une molécule de CO^2, avec formation de l'acide monobasique correspondant $C^6H^5O.(CH^2)^4CO^2H$. Ce dernier est transformé en nitrile, puis en amine $C^6H^5O—(CH^2)^5AzH^2$, laquelle, traitée par HCl à la température de 180°, se décompose en phénol et le composé $Cl(CH^2)^5AzH^2$; la soude étendue sépare HCl de ce dernier, et on obtient ainsi la pipéridine.

On a essayé de généraliser cette méthode de synthèse. En employant, dans les réactions qui précèdent, l'éther méthylmalonique $CH(CH^3)\begin{cases}CO^2C^2H^5\\CO^2C^2H^5\end{cases}$ au lieu d'éther malonique, on arrive finalement à la 3-méthylhexahydropyridine (1).

Les bases hexahydropyridiques prennent naissance, comme on l'a déjà vu, dans la réduction des bases pyridiques, soit par l'étain et HCl, soit par le sodium et l'alcool absolu bouillant. La transformation du noyau pyridique en noyau pipéridique se fait aisément et simplement quand on réduit les bases pyridiques proprement dites (pyridine et ses homologues). Les acides pyridinocarboniques semblent aussi se prêter facilement à cette réduction ; M. Ladenburg, en partant des acides picolique, nicotique et isonicotique, $C^5AzH^4.CO^2H$, a obtenu, avec de bons rendements, les acides pipécolique, nipécotique et isonipécotique $C^5AzH^{10}.CO^2H$. La réaction est moins nette, plus difficile et quelquefois accompagnée de réactions secondaires, lorsque certains groupes ou atomes électronégatifs, comme Cl, Br, etc., sont fixés sur les atomes de carbone du noyau pyridique. Dans certains cas spéciaux, d'autres agents de réduction sont préférables : on obtient de l'acide hexahydropicolique quand on chauffe avec HI en présence de phosphore les acides monochloro et dichloropicolique.

Lorsqu'il existe des doubles liaisons dans les chaînes latérales des bases pyridiques, elles sont saturées par l'hydrogène naissant (sodium et alcool absolu), comme celles du noyau lui-même ; exemple :

$$\underset{\textit{Vinylpyridine}}{C^5AzH^4.CH = CH^2} + 4H^2 = \underset{\textit{Éthylpipéridine}}{C^5AzH^{10}.CH^2—CH^3}$$

La fonction alcamine est, en général, respectée par la réduction,

(1) Robert Funck, *Berichte* (1893), 2568.

et on prépare ainsi toutes les pipéridylalcamines ; par exemple, la picolylalcamine donne la pipécolylalcamine.

$$C^5AzH^4.CH^2—CH^2OH + H^6 = C^5AzH^{10}.CH^2 — CH^2OH$$

Picolylalcamine *Pypécolylalcamine*

On a préparé quelques composés hexahydropyridiques en réduisant les composés tétrahydropyridiques correspondants ; mais, en général, le passage des séries tant dihydropyridique que tétrahydropyridique à la série hexahydropyridique est difficile, sinon impossible à réaliser.

4° Les 4-cétopipéridines, réduites par l'amalgame de sodium, donnent des alcools secondaires, qui sont des pipéridines hydroxylées, par transformation du groupe (— CO —) en groupe (— CHOH —).

Propriétés. — Les bases hexahydropyridiques sont liquides, incolores, d'une odeur désagréable, vireuse et pénétrante ; leur densité est plus faible que celle de l'eau ; leur point d'ébullition est inférieur de quelques degrés à celui des pyridines correspondantes. La pipéridine est soluble dans l'eau en toutes proportions ; la solubilité diminue rapidement à mesure qu'on s'élève dans la série ; les termes supérieurs sont des huiles de moins en moins solubles.

Les pipéridines substituées en 2 ou en 3 possèdent un atome de carbone asymétrique ; exemple :

CH^2

CH^2 $CH — CH^3$

CH^2 CH^2

AzH

3-pipécoline

elles doivent donc avoir le pouvoir rotatoire. En fait, les bases synthétiques sont inactives ; mais elles sont racémiques, c'est-à-dire dédoublables : il suffit, en effet, de faire cristalliser leurs tartrates pour obtenir la séparation des deux isomères droit et

gauche, dont le mélange à parties égales constitue la base inactive par compensation ou racémique (1).

La pipéridine et ses homologues sont des bases énergiques; leurs sels sont stables ; elles forment des chloroplatinates $(R.Az.HCl)^2PtCl^4$, des chloroaurates $RAz.HCl.AuCl^3$, etc.

Elles possèdent tous les caractères des bases secondaires ; les réactions suivantes vont le montrer.

Elles donnent avec les iodures alcooliques des combinaisons que le traitement à la potasse transforme en bases tertiaires; celles-ci, traitées à leur tour par les iodures alcooliques, puis, par l'oxyde d'argent, donnent des hydrates, que la chaleur décompose, comme tous les hydrates d'ammoniums quaternaires, en une base tertiaire, eau, et un carbure éthylénique, le radical le moins riche en carbone restant toujours fixé à l'azote. On peut même obtenir des combinaisons où l'atome d'H du groupe AzH est remplacé par un résidu aromatique; ainsi, la 1-naphthylpipéridine $C^5H^{10}.AzC^{10}H^7$ se forme dans l'action de la bromonaphthaline sur la pipéridine à chaud ; cette réaction est facilitée par la présence dans le résidu aromatique de groupements nitrés. — En remplaçant les iodures alcooliques par des chlorures d'acides, on obtient de véritables amides $\left(>Az - CO - R\right)$. — L'action de l'acide azoteux donne naissance à des dérivés nitrosés $\left(>Az - AzO\right)$, qui engendrent des hydrazines $\left(>Az - AzH^2\right)$ par réduction. — Les chlorhydrates de ces hydrazines réagissent sur le cyanate de potassium pour donner des semi-carbazides $\left(CO<\begin{matrix}AzH^2\\AzH - Az<\end{matrix}\right)$, et sur le sulfocyanate de potassium pour donner des sulfosemicarbazides $\left(CS<\begin{matrix}AzH^2\\AzH - Az<\end{matrix}\right)$. Ces hydrazines peuvent même engendrer par oxydation des tétrazones $\left(>Az - Az = Az - Az<\right)$. — Les sulfates des bases pipéridiques, chauffés avec du cyanate de potassium, donnent des urées $\left(CO<\begin{matrix}Az<\\AzH^2\end{matrix}\right)$. — Le sulfure de carbone transforme ces mêmes

(1) Ladenburg, *Berichte*, *19*, 2584 et 2975.

bases en dérivés de l'acide thiocarbamique $\left(CS\langle{}^{Az\langle}_{S - AzH^2\langle}\right)$. — L'éther chloroxycarbonique engendre des uréthanes, ayant pour formule générale $\left(CO\langle{}^{OC^2H^5}_{Az\langle}\right)$. — En traitant les bases pipéridiques par les monochlorhydrines d'alcools polyatomiques, on obtient des alcamines, dans lesquelles l'oxhydryle alcoolique n'est plus dans une chaîne latérale attaché à un carbone du noyau, mais dans une chaîne fixée à l'azote ; exemple : $C^5H^{10}Az—CH^2—CH^2OH$. La réaction s'effectue d'ailleurs aussi facilement avec des chlorhydrines d'acides $ClC^xH^y.CO^2H$.

Les iodures d'ammoniums qu'on obtient en partant des bases hexahydropyridiques possèdent certaines propriétés très remarquables qui ont été étudiées principalement par Hoffmann [1], par M. Ladenburg [2] et par M. Merling [3].

Soit l'iodure de diméthylpipéridinium $C^5H^{10}Az \begin{smallmatrix} / I \\ — CH^3 \\ \backslash CH^3 \end{smallmatrix}$. Traité par l'hydrate de potasse, il donne une base dont la formule brute répond à celle d'une diméthylpipéridine $C^5AzH^9(CH^3)^2$. Celle-ci perd facilement un groupe méthyle à l'état de chlorure de méthyle sous l'influence du gaz HCl ; ce groupe méthyle ne doit donc pas être fixé sur un atome de carbone, mais plutôt sur l'azote. Admettons dès lors pour la diméthylpipéridine la formule de constitution linéaire $CH^2 = CH — CH^2 — CH^2 — CH^2.Az\ (CH^3)^2$; les réactions suivantes pourront se comprendre facilement.

1° La diméthylpipéridine absorbe facilement une molécule d'iode ou de brome. L'oxyde d'argent transforme le produit d'addition iodé, par déshydratation, en un composé renfermant deux atomes d'H de moins que la diméthylpipéridine dont on est parti [4]. — Le produit d'addition bromé $CH^2\langle{}^{CHBr\ —\ CH^2}_{CH^2\ \ —\ \ CH^2}\rangle Az(CH^3)^2$ ${}_{\backslash Br}$ donne,

(1) *Berichte*, *14*, 660, 666 ; *16*, 2058 ; *19*, 2628.
(2) *Berichte*, *14*, 1345.
(3) *Liebig's Annalen*, *264*, 310, 351.
(4) L'iodométhylate de ce composé, distillé avec un alcali, donne de la triméthylamine et un carbure non saturé encore mal connu, le pyrilène C^5H^6.

sous l'influence d'une molécule d'oxyde d'argent, le bromométhylate d'une méthyltétrahydropyridine

$$CH^2\begin{matrix} \diagup CH = CH \diagdown \\ \diagdown CH^2 - CH^2 \diagup \end{matrix} Az\,(CH^3)^2 \diagdown Br \quad \text{ou} \quad CH\begin{matrix} \diagup CH - CH^2 \diagdown \\ \diagdown CH^2 - CH^2 \diagup \end{matrix} Az\,(CH^3)^2 \diagdown Br,$$

et, sous l'influence de deux molécules d'oxyde d'argent, l'hydrate correspondant de diméthyltétrahydropyridinium, soit

$$CH^2\begin{matrix} \diagup CH = CH \diagdown \\ \diagdown CH^2 - CH^2 \diagup \end{matrix} Az\,(CH^3)^2 \diagdown OH.$$

2° La diméthylpipéridine absorbe HCl ; le composé d'addition obtenu $CH^3 - CHCl - CH^2 - CH^2 - CH^2 - Az\,(CH^3)^2$. HCl traité par la lessive de soude, donne une base hydrochlorée, qui doit avoir pour constitution $\begin{matrix} CH^2 - CH\,(CH^3) \diagdown \\ | \\ CH^2 - CH^2 \diagup \end{matrix} Az\,(CH^3)^2\,Cl$; car, chauffée, elle donne du chlorure de méthyle, et la 1.2-diméthylpyrrholidine, isomérique avec la 1-méthylpipéridine (Merling).

$$\begin{matrix} CH^2 - CH^2 \\ | \quad\quad | \\ CH^2 \diagdown \quad \diagup CH - CH^3 \\ AzCH^3 \end{matrix} \qquad\qquad \begin{matrix} CH^2 \\ CH^2 \diagup \quad \diagdown CH^2 \\ | \quad\quad | \\ CH^2 \diagdown \quad \diagup CH^2 \\ AzCH^3 \end{matrix}$$

1-2 *diméthylpyrrholidine* — 1-*méthylpipéridine*

D'ailleurs, la diméthylpipéridine, chauffée dans un courant de gaz HCl, dégage directement CH^3Cl.

Les homologues de la pipéridine, soumis aux mêmes traitements, se comportent exactement de la même façon et conduisent finalement à des pyrrholidines substituées.

On a là un exemple remarquable de transformation du noyau pyridique en noyau pyrrholique.

3° La diméthylpipéridine peut encore fixer de l'iodure de

méthyle ; l'hydrate quaternaire correspondant, soumis à la distillation sèche, se décompose partie en alcool méthylique et diméthylpipéridine, réaction normale, partie en triméthylamine, eau et un carbure non saturé C^5H^8, réaction anormale. Le carbure a reçu le nom de pipérilène ; il absorbe le brome en donnant un tétrabromure cristallisé $C^5H^8Br^4$. La formation du pipérilène a donc lieu suivant l'équation :

$$CH^2 = CH - CH^2 - CH^2 - CH^2 - Az(CH^3)^3OH$$
$$= H^2O + Az\,(CH^3)^3 + CH^2 = CH - CH^2 - CH = CH^2.$$

Ces réactions si curieuses semblent communes à toutes les bases pipéridiques. La conicine $C^5AzH^{10}(C^3H^7)$ se comporte exactement comme la pipéridine. Ainsi, nous aurons un iodométhylate de méthylconicinium $C^8H^{16}Az \begin{cases} (CH^3)^2 \\ I \end{cases}$ qui, traité par la potasse, donnera, par ouverture de la chaîne hexagonale, une diméthylconicine $CH^2 = CH - CH^2 - CH^2 - CH(C^3H^7)Az(CH^3)^2$. Celle-ci pourra être transformée en hydrate de triméthylconicinium $CH^2 = CH{-}CH^2{-}CH^2{-}CH(C^3H^7)Az(CH^3)^3{\setminus}OH$, lequel, sous l'influence de la chaleur, se décomposera partie en diméthylconicine et alcool méthylique, réaction normale, partie en triméthylamine, eau et un carbure non saturé, le conylène $CH^2 = CH{-}CH^2{-}CH = CH(C^3H^7)$, réaction particulière aux hydrates de pipéridinium.

— Toutes les bases hexahydropyridiques se transforment en bases pyridiques quand on distille leur chlorhydrate sur de la poudre de zinc.

Par une réduction énergique (HI. à 300°), la chaîne hexagonale peut être rompue ; on obtient alors un mélange d'amine grasse, d'ammoniaque et de carbure saturé.

Les bases pipéridiques possèdent des propriétés réductrices ; la pipéridine réduit à chaud l'acide sulfurique en se transformant en pyridine. En solution acétique, elles réduisent à chaud l'acétate d'argent en donnant les pyridines correspondantes (1).

(1) TAFEL, *Berichte* (1892), p. 1619.

Quand on les traite par le brome et la lessive de soude, ou par l'iode et l'oxyde d'argent, elles perdent en général deux atomes d'H, pour donner naissance à des bases tétrahydropyridiques [1]. Leurs dérivés bromés donnent naissance aux mêmes composés sous l'influence de la lessive de potasse.

La pipéridine, oxydée par l'acide chromique, donne de l'aldéhyde 5-amidovalérianique, de la glutarimide, de l'acide glutarique, et une amine tertiaire hydroxylée en 2, qui, comme les phénols, colore le chlorure ferrique.

CH^2
CH^2 CH^2
CH^2 CH^2
AzH
Pipéridine

CH^2
CH^2 CH^2
CH^2 CHO
AzH^2
Aldéhyde 5-amidovalérianique

CH^2
CH^2 CH^2
CO CO
AzH
Glutarimide

CH^2
CH^2 CH^2
CO^2H CO^2H
Acide glutarique

CH^2
CH^2 CH^2
CH^2 $C\,(OH)$
Az
Amine-phénol

Les bases tertiaires pipéridiques possédant un groupe alcoolique fixé à l'azote prennent un atome d'oxygène quand on les traite par l'eau oxygénée [2] ; les composés obtenus, chauffés légèrement avec HI, reproduisent les bases tertiaires dont on est parti. Il est dès lors vraisemblable que, dans ces composés, l'oxygène s'est porté sur le radical fixé à l'azote de la façon suivante :

$$\begin{matrix} \diagdown\,\diagup \\ Az \\ | \\ CH^3 \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} \diagdown\,\diagup \\ Az \\ | \\ CH^2OH \end{matrix}$$

Le pipéryluréthane $CO \left\langle \begin{matrix} OC^2H^5 \\ AzC^5H^{10} \end{matrix} \right.$ donne à l'oxydation de l'acide

(1) Ademburg, *Berichte*, *19*, p. 2584.
(2) Erling, *Berichte* (1892), p. 3123.

4-amidobutyrique $AzH^2CH^2—CH^2—CH^2—CO^2H$, et le conicyluréthane de l'acide conicique $C^7H^{15}AzO^2$, dont la constitution n'est pas encore établie.

Le dérivé benzoylé d'une base pipéridique quelconque, oxydé par le permanganate, se transforme en un dérivé de substitution homologue de l'acide 5-amidovalérianique; par exemple, avec la 2-pipécoline, on obtient le composé

$$\begin{array}{l} C^6H^5 — CO — AzH — \underset{\displaystyle |\atop\displaystyle CH^3}{CH} — CH^2 — CH^2 — CH^2 — CO^2H. \end{array}$$

Nous verrons plus loin le parti qu'on tire de ces acides amidés pour préparer des cétopipéridines.

Le chlorhydrate de pipéridine ordinaire, chauffé avec du brome, donne une dibromopipéridine. On connaît une pipéridine chlorée, dans laquelle le chlore est fixé à l'azote. On l'obtient en traitant la pipéridine ordinaire en solution aqueuse par le chlorure de chaux à l'ébullition; cette 1-chloropipéridine $C^5H^{10}Az — Cl$ réagit sur le benzène en présence du chlorure d'aluminium pour donner la phénylpipéridine tertiaire $C^5H^{10}.AzC^6H^5$. On a préparé de même la 1-chloroconicine. Ce n'est d'ailleurs point le premier exemple d'amines chlorées à l'azote; dans ces dernières années, M. Berg a obtenu des amines monochlorées et dichlorées en traitant les amines de la série grasse par l'acide hypochloreux.

Une aldéhyde quelconque réagit sur la benzoylpipéridine, avec élimination d'eau, pour donner un dérivé qui, hydraté par HCl, se dédouble en acide benzoïque et une base possédant probablement la formule de constitution suivante :

$$\begin{array}{ccccc} & & CH^2 & & \\ & CH^2 & & CH^2 & \\ R — CH = C & & & & C = CH — R \\ & & AzH & & \end{array}$$

dans laquelle deux résidus aldéhydiques sont voisins du groupe

AzH ; ce qui tend à faire admettre cette manière de voir, c'est la facilité avec laquelle les sels de la base obtenue avec la benzaldéhyde sont décomposables par l'eau [1]. — On ne peut pas, pour obtenir ces composés, faire réagir les aldéhydes sur la pipéridine non substituée à l'azote, cette dernière, comme toutes les bases secondaires, donnant avec les aldéhydes des produits de condensation

$$\left(R - CH \begin{matrix} \diagup Az = \\ \diagdown Az = \end{matrix}\right).$$

PIPÉRIDINE ORDINAIRE

Il existe dans le poivre un composé qui porte le nom de *pipérin* et qui, traité par la potasse alcoolique, se dédouble en un acide, l'acide pipérique, et une base, la pipéridine.

$$\underset{\textit{Pipérin}}{C^{17}H^{19}AzO^{3}} + H^{2}O = \underset{\textit{Acide pipérique}}{C^{12}H^{10}O^{4}} + \underset{\textit{Pipéridine}}{C^{5}H^{11}Az}.$$

On sépare la pipéridine par distillation.

Nous avons vu comment on pouvait l'obtenir synthétiquement.

C'est un liquide à odeur poivrée et ammoniacale, bouillant à 105°, soluble dans les dissolvants usuels.

Quand on traite la pipéridine par le chlorure de l'acide pipérique, on obtient le pipérin, identique à celui du poivre. L'acide pipérique n'ayant jamais été préparé qu'en partant du poivre, ce n'est là qu'une synthèse partielle du produit naturel. Cependant, on peut établir la constitution de l'acide pipérique à l'aide de ses produits de dédoublement et de ses réactions, partant celle du pipérin.

Constitution de l'acide pipérique et du pipérin. — L'acide pipérique est un acide monobasique ; oxydé par le permanganate, il donne le pipéronal ou éther méthylénique de l'aldéhyde proto-

[1] Rugheimer, *Berichte* (1891), 2186.

catéchique $C^8H^6O^3 = C^6H^3 \begin{cases} CHO\ (1) \\ O \\ O \end{cases} CH^2_{(3.4)}$. Il possède quatre atomes de carbone et quatre atomes d'hydrogène de plus que le pipéronal; il se comporte comme un acide non saturé, et fixe quatre atomes de brome ; nous en concluons que la molécule de l'acide pipérique possède une chaîne latérale de cinq atomes de carbone avec deux doubles liaisons éthyléniques.

Ces observations nous conduisent à attribuer à l'acide pipérique et au pipérin les formules de constitution suivantes :

```
      CH = CH — CH = CH — CO²H
     /\
CH /   \CH
  |     |
CH \   /O
     \/  |
     O\  |
       CH²
```

Acide pipérique

```
                                     CH² CH²
CH = CH — CH = CH — CO — Az<         >CH²
 /\                                  CH² CH²
CH  CH
|    |
CH   O
 \  / |
  O\  |
    CH²
```

Pipérin

ALCALOIDES DE LA CIGUE

On a extrait de la ciguë (*conium maculatum*) quatre alcaloïdes: la conicine, la méthylconicine, la conhydrine, la pseudoconhydrine. Ces quatre corps ont des formules de constitution très voisines.

1° *Conicine*. — C'est la 2-normalpropylpipéridine $C^5H^{10}Az(C^3H^7)_{(2)}$.

```
          CH²
   CH² ╱     ╲ CH²
      |       |
   CH² ╲     ╱ CH — CH² — CH² — CH³
          AzH
```

Conicine

M. Ladenburg en a fait la synthèse de la façon suivante [1] :

La 2-picoline est condensée avec la paraldéhyde; l'allylpyridine ainsi obtenue, réduite par le sodium et l'alcool absolu, se transforme en propylpipéridine :

$$\underset{\textit{2-picoline}}{C^5AzH^4.CH^3_{(2)}} + OCH—CH^3 = H^2O + \underset{\textit{Allylpyridine}}{C^5AzH^4._{(2)}CH = CH - CH^3}$$

$$\underset{\textit{Allylpyridine}}{C^5AzH^4_{(2)}.CH = CH — CH^3} + 8H = \underset{\textit{Propylpipéridine}}{C^5AzH^{10}_{(2)}.CH^2—CH^2—CH^3}.$$

Cette propylpipéridine est de tous points identique à la conicine naturelle, à l'exclusion du pouvoir rotatoire : le produit synthétique est inactif, le produit naturel est dextrogyre. Si on amorce la solution concentrée de tartrate de conicine synthétique avec un germe de tartrate de conicine naturelle, il se sépare des cristaux de tartrate dextrogyre, identiques à ceux du tartrate de la base naturelle; les eaux mères contiennent un tartrate de pouvoir rotatoire inverse; on en a retiré la conicine gauche, qui était encore inconnue.

C'est le premier exemple d'un alcaloïde naturel préparé par synthèse totale.

La conicine se forme également dans la réduction de la conyrine ou 2-normalpropylpyridine $C^5AzH^4_{(2)}.C^3H^7$ [2]. Mais cette synthèse n'est que partielle, la conyrine n'ayant encore été obtenue que par distillation de la conicine sur du chlorure de zinc. La méthode de M. Ladenburg, qui consisterait à chauffer à haute température l'iodopropylate de pyridine $C^5H^5Az \langle {}^{I}_{C^2H^5}$, ne donne

(1) *Berichte*, *19*, 439 et 2578.
(2) Hoffmann, *Berichte*, *17*, 138.

pas la normalpropylpyridine, mais bien l'isopropylpyridine,

$$C^5AzH^4{}_{(2)}CH \left\langle \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} \right.$$

par suite d'une transposition moléculaire.

On obtient aussi de la conicine quand on réduit énergiquement la 2-éthylpyridylcétone $C^5AzH^4{}_{(2)}CO-C^2H^5$.

Pour retirer la conicine de la ciguë, on écrase les semences et on délaye la masse dans une solution aqueuse de potasse ou de soude; l'alcaloïde, qui paraît être combiné dans la plante à l'acide malique, est ainsi mis en liberté; on entraîne la base dans un courant de vapeur d'eau; pour la séparer de l'ammoniaque à laquelle elle se trouve mélangée, on acidule le produit de la distillation avec HCl, et, après évaporation à siccité, on épuise le résidu par l'alcool, qui ne dissout que le chlorhydrate de conicine; ce dernier est dissous dans l'eau, et la solution, alcalinisée par la potasse, est épuisée à l'éther; le liquide qui reste après évaporation de l'éther est purifié par distillation dans un courant d'hydrogène; ce qui passe à la distillation est de la conicine à peu près pure. — La conhydrine, qui accompagne toujours la conicine, se sépare en grande partie dans la solution éthérée sous forme de cristaux blancs.

La conicine est un liquide huileux, possédant une odeur vireuse, étourdissante; c'est un poison violent. Elle bout à 167°; sa densité est inférieure à celle de l'eau; elle est peu soluble dans l'eau froide, moins soluble dans l'eau chaude.

Par oxydation indirecte, la conicine peut perdre deux atomes d'hydrogène pour donner des dérivés tétrahydropyridiques connus sous le nom de conicéines; nous les étudierons dans le quatrième chapitre.

Isoconicine. — M. Ladenburg, en distillant sur de la poudre de zinc le chlorhydrate de conicine, a obtenu, à côté de la conyrine ou 2-normalpropylpyridine, un isomère de la conicine, qu'il a appelé isoconicine. C'est un corps parfaitement bien défini; il possède des propriétés très voisines de celles de la conicine, mais il ne lui est pas identique; il en diffère notamment par son pouvoir

rotatoire, qui est beaucoup plus faible, et par les caractères de son sel de platine. L'isoconicine n'est point d'ailleurs la 2-isopropylpipéridine encore inconnue ; en effet, si l'on distille son chlorhydrate en présence d'un excès de poudre de zinc, on obtient une base pyridique identique à la conyrine que donne la conicine ordinaire dans les mêmes conditions; les deux isomères possèdent donc la même formule de constitution, ce sont deux 2-normalpropylpipéridines.

Quelle peut être la nature de cette isomérie ? La formule de la conicine ne contient qu'un atome de carbone asymétrique

$$\left(-\ \mathrm{HAz} - \overset{\displaystyle CH^3}{\underset{\displaystyle H}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}} - C^3H^7\right).$$

Les deux isomères prévus par la théorie de MM. Le Bel et Van t'Hoff sont connus; ce sont les conicines dextrogyre et lévogyre, que nous avons obtenues en dédoublant la conicine de synthèse ou racémique. Dès lors, l'isomérie de la conicine et de l'isoconicine ne peut être que d'ordre stéréochimique, c'est-à-dire qu'elle doit tenir à quelque arrangement différent des atomes dans l'espace; elle est sans doute analogue à celle des deux hexachlorures de benzène. La question ne peut être résolue que par de nouvelles expériences ; elle est actuellement à l'étude.

2° *Méthylconicine*. — C'est une base tertiaire, qu'on peut préparer synthétiquement en traitant par la potasse l'iodométhylate de conicine; elle a pour formule $C^5H^9(C^3H^7)_{(2)}.Az - CH^3$.

3° *Conhydrine*. — La conhydrine est une base oxygénée, une oxyconicine $C^8H^{15}(OH).AzH$. Elle est beaucoup moins toxique que la conicine, dont elle peut être séparée grâce à son insolubilité dans l'éther. C'est une amine secondaire. Chauffée avec P^2O^5 ou HCl, elle donne naissance, en perdant une molécule d'eau, à deux dérivés tétrahydropyridiques, les conicéines α et β $C^8H^{15}Az$. L'acide iodhydrique la transforme en iodoconicine $C^8H^{15}I.AzH$; celle-ci, sous l'influence de la chaleur, donne des conicéines et, réduite par l'étain et HCl, régénère la conicine, réactions qui prouvent que la conhydrine est une oxyconicine.

On ne connaît pas la place occupée par l'oxhydryle dans la

molécule ; la constitution de la conhydrine étant intimement liée à celle des conicéines, nous la discuterons en étudiant ces dernières.

4° *Pseudoconhydrine*. — Cette base est isomérique avec la conhydrine ; elle est dextrogyre. Traitée par HI et le phosphore à 150°, elle donne une iodoconicine $C^8H^{16}IAz$.

Sa constitution est établie par sa synthèse en partant de la 2-éthylpyridylcétone $C^5AzH^4.{}_{(2)}CO\text{-}CH^2 - CH^3$. Celle-ci, en effet, qui prend naissance dans la distillation sèche d'un mélange de picolate de calcium et de propionate de calcium, donne, quand on la traite par l'amalgame de sodium, une base inactive, il est vrai, mais possédant tous les autres caractères de la pseudoconhydrine naturelle (¹). La formule de constitution ci-dessous, qui contient deux atomes de carbone asymétriques, rend compte du pouvoir rotatoire de la pseudoconhydrine naturelle.

```
            CH²
           /   \
        CH²     CH²
         |       |
        CH²     CH — CHOH — CH² — CH³
           \   /
            AzH
```

Pseudoconhydrine

II. — Cétopipéridines

Les cétopipéridines résultent du remplacement d'un groupe CH^2 du noyau pipéridique par un groupe CO. Ce dernier peut occuper trois positions différentes : 2, 3, 4 ; on ne connaît que des 2-céto et des 4-cétopipéridines. Les 2-cétopipéridines sont désignées habituellement sous le nom de pipéridones ; les 4-cétopipéridines, à cause de leur formation en partant de l'acétone ordinaire, sont appelées acétonamines.

Les dérivés 2 d'une part, les dérivés 4 d'autre part, prennent naissance dans des réactions tout à fait différentes ; et, comme il

(¹) *Berichte*, 24, 2530.

n'existe guère d'analogies entre leurs propriétés chimiques, nous sommes obligés de les étudier séparément.

1° *2-cétopipéridines ou pipéridones.* — Il se forme, dans l'oxydation du pipéryluréthane $CO\left\langle\begin{matrix} OC^2H^5 \\ AzC^5H^{10} \end{matrix}\right.$, un acide qui n'est autre que l'acide 4-amidobutyrique ; celui-ci, soumis à l'action de la chaleur, perd une molécule d'eau et donne un dérivé du pyrrhol, la 2-pyrrholidone, par fermeture de la chaîne grasse.

$$\begin{array}{ccc} CH^2 & — & CH^2 \\ | & & | \\ CH^2 & & COOH \\ & \diagdown\ AzH^2 & \end{array} \qquad\qquad \begin{array}{ccc} CH^2 & \overset{4\quad 3}{—} & CH^2 \\ |_{5} & & |_{2} \\ CH^2 & \diagdown_{1}\diagup & CO \\ & AzH & \end{array}$$

Acide 4-amidobutyrique *Pyrrholidone*

Il était à prévoir que les acides possédant un groupe AzH^2 en position 5, c'est-à-dire l'acide 5-amido-normal-valérianique $AzH^2 — CH^2 — CH^2 — CH^2 — CH^2 — CO^2H$ ou ses dérivés de substitution homologues, donneraient naissance, par une réaction parallèle à la précédente, à des dérivés de la pipéridine. L'expérience, faite sur les acides 5-amido-2-subst.-valérianiques $AzH_{(5)}CH^2—CH^2—CH^2—CHR_{(2)}\text{-}CO^2H$, a confirmé ces prévisions.

Préparons d'abord ces acides 5-amidés. Proposons-nous, par exemple, d'obtenir l'acide

$$AzH^2 — CH^2 — CH^2 — CH^2 — CH(C^3H^7) — CO^2H.$$

On fait réagir la 3-bromopropylphthalimide

$$C^6H^4\left\langle\begin{matrix} CO \\ CO \end{matrix}\right\rangle Az — CH^2 — CH^2 — CH^2Br$$

sur le sodopropylmalonate d'éthyle $Na.C^3H^7.C\left\langle\begin{matrix} CO^2C^2H^5 \\ CO^2C^2H^5 \end{matrix}\right.$. L'éther obtenu

$$C^6H^4\left\langle\begin{matrix} CO \\ CO \end{matrix}\right\rangle Az — CH^2 — CH^2 — CH^2 — C \begin{matrix} \diagup\ CO^2C^2H^5 \\ — C^3H^7 \\ \diagdown\ CO^2C^2H^5 \end{matrix},$$

chauffé à 200° avec HCl en excès, est saponifié ; l'acide bibasique qui en résulte, n'étant pas stable, perd une molécule de CO^2 pour donner l'acide monobasique

$$C^6H^4 \langle {CO \atop CO} \rangle Az - CH^2 - CH^2 - CH^2 - CH(C^3H^7) - CO^2H\ ;$$

ce dernier, fixant à son tour deux molécules d'eau, est dédoublé en acide phthalique $C^6H^4 \langle {COOH \atop COOH}$ et un composé basique, qui n'est autre que l'acide 2-propyl. 5-amido-valérianique

$$AzH^2_{(5)}\text{-}CH^2 - CH^2 - CH^2 - CH\ (C^3H^7_{(2)}) - CO^2H$$

que nous voulions préparer.

Si l'on remplace, dans la réaction précédente, l'éther sodopropylmalonique par un éther sodomalonique substitué quelconque $NaRC \langle {CO^2C^2H^5 \atop CO^2C^2H^5}$, on obtiendra finalement l'acide amidovalérianique substitué correspondant

$$AzH^2 - CH^2 - CH^2 - CH^2 - CHR - CO^2H.$$

Il est maintenant facile de préparer des pipéridones. Il suffit de soumettre l'acide 5-amido. 2-subst-valérianique à la distillation sèche pour que la chaîne se ferme par perte d'une molécule d'eau ; exemple :

```
         CH²                                   CH²
   CH² /  3 \ CH.C³H⁷                  CH² /  4 \ CH — C³H⁷
      | 4    2|                           | 5    3|
      | 5    1|          = H²O +          | 6    2|
   CH² \      COOH                     CH² \  1  / CO
         AzH²                                  AzH
```

Acide 5-amido. 2 propyl-valérianique — *2-céto-3-propyl-hexahydropyridine*

La réaction est générale ([1]).

— On peut obtenir des 2-cétopipéridines en partant des bases pipéridiques elles-mêmes, de la façon suivante ([1]) :

([1]) GABRIEL, *Berichte* (1891) ; SCHOTTEN, *Berichte* (1886), 500.

Soit la conicine, par exemple. On en prépare le dérivé benzoylé $C^8H^{16}Az — COC^6H^5$; on l'oxyde, ce qui donne, par ouverture de la chaîne, un acide (l'acide benzoylhomoconicique) qui n'est autre que l'acide 5-benzoylamido. 5-propyl-valérianique ; ce dernier est décomposé par la chaleur en acide benzoïque et 2-céto. 6-propyl-pipéridine.

$$C^3H^7 — CH(AzH.COC^6H^5)—CH^2—CH^2—CH^2—COOH = C^6H^5.COOH + C^3H^7 — CH\langle CH^2—CH^2—CH^2 \rangle CO\ (AzH)$$

Acide 5-benzoylamido-5-propyl-valérianique — *2-céto-6-propyl-pipéridine*

— La formule de constitution des 2-cétopipéridines est démontrée par les réactions suivantes, qui en font des lactames (— AzH — CO —), et non des lactimes (Az = COH —). L'atome d'hydrogène du groupe AzH est remplaçable par des radicaux acides; de plus, il suffit de faire bouillir ces composés avec de la lessive de soude pour ouvrir la chaîne et les transformer en acides 5-amido-valérianiques correspondants. Ces deux réactions sont propres aux lactames.

Les 2-cétopipéridines ou pipéridones sont des substances solides; elles fondent et bouillent sans décomposition à la pression ordinaire ou sous pression réduite ; l'odeur de la 3-éthylpipéridone rappelle celle de la conicine. Elles sont solubles dans l'eau et les dissolvants usuels, et les solutions ont une réaction neutre. Elles forment des combinaisons avec les chlorures d'or et de platine. Quelques-unes sont des poisons dangereux.

2° *4-cétopipéridines ou acétonamines* (1) . — Quand on fait réagir sur l'ammoniaque l'acétone ou un mélange d'acétone et d'un aldéhyde, on obtient des corps basiques oxygénés qui ont reçu le nom d'acétonamines; ce sont des 4-cétopipéridines.

Leur formation s'accomplit en deux phases, de la façon suivante :

(1) Fischer, *Berichte*, *17*, p. 1793 ; Heintz, *Liebig's Ann.*, *178*, 326.

1° Une molécule d'ammoniaque réagit sur deux molécules d'acétone; il en résulte une molécule de diacétonamine :

$$(CH^3)^2\,CO + \begin{matrix} & CO & \\ H.CH^2 & & CH^3 \end{matrix} \atop H.AzH^2 \;=\; (CH^3)^2\,C \begin{matrix} CH^2-CO-CH^3 \\ AzH^2 \end{matrix} + H^2O$$

Diacétonamine

2° Une molécule de diacétonamine réagissant, soit sur une deuxième molécule d'acétone, soit sur une molécule d'une aldéhyde, donne, par élimination d'eau et fermeture de la chaîne, une 4-cétopipéridine ; exemple :

$$(CH^3)^2C \begin{matrix} CH^2-CO-CH^2H \\ AzH.H \end{matrix} + OC\,(CH^3)^2 = H^2O + (CH^3)^2C \begin{matrix} CH^2-CO-CH^2 \\ AzH \end{matrix} C\,(CH^3)^2$$

Diacétonamine — *Acétone* — 2,6-*tétraméthyl 4-céto-pipéridine* (*triacétonamine*)

$$(CH^3)^2\,C \begin{matrix} CH^2-CO\;CH^2.H \\ AzH.H \end{matrix} + OCH - CH^3 = H^2O + (CH^3)^2\,C \begin{matrix} CH^2-CO-CH^2 \\ AzH \end{matrix} CH - CH^3$$

Diacétonamine — *Acétaldéhyde* — 2-6-*triméthyl. 4-céto-pipéridine*

Quelques réactions très simples démontrent ces formules de constitution.

Réduites par l'amalgame de sodium, les acétonamines fixent deux atomes d'H et se transforment en alcools secondaires (— CHOH —), qui peuvent former avec les acides des éthers. Ces alcools-amines ou alcamines, traités par les agents déshydratants, donnent des dérivés tétrahydropyridiques, qui portent le nom d'acétonines ; deux isomères peuvent en général prendre naissance

dans la déshydratation ; exemple :

```
         CHOH                      CH                        CH
  CH²  /      \  CH²        CH  //    \  CH²         CH²  /    \\  CH
      |        |                |      |                  |      |
(CH³)²C        CH—CH³   (CH³)²C        CH—CH³     (CH³)²C        CH—CH³
       \      /                 \      /                  \      /
         AzH                      AzH                       AzH
```

Alcamine → *deux acétonines isomériques*

La triacétonamine $C^9H^{17}AzO$ se transforme à l'oxydation en un acide bibasique ayant le même nombre d'atomes de carbone $C^9H^{17}AzO^4$, et qui, par l'action de la chaleur, donne l'acide amidoisobutyrique $(CH^3)^2C \left\langle \begin{matrix} AzH^2 \\ CO^2H \end{matrix} \right.$. Comme, de plus, la nitrosotriacétonamine $C^9OH^{16}.Az — AzO$, en perdant une molécule d'eau sous l'influence de la lessive de soude concentrée, donne de l'azote libre et de la phorone $(CH^3)^2C = CH — CO — CH = C(CH^3)^2$, la formule de constitution de la triacétonamine ne peut être que celle que nous lui avons attribuée. — Celle des autres acétonamines en dérive directement ; dans la seconde phase de la préparation, en effet, on remplace une molécule d'acétone par une molécule d'aldéhyde quelconque R — CHO.

L'acétonamine qui provient de l'action de l'acétone et de l'acétaldéhyde sur l'ammoniaque est liquide et bout à 200° ; les autres sont solides et fondent sans décomposition. La triacétonamine possède une odeur camphrée ammoniacale. Ces composés sont des bases secondaires ; nous venons de voir, en effet, qu'on avait préparé la nitrosotriacétonamine ; on connaît aussi la 1-méthyltriacétonamine. Ces bases donnent des sels avec les acides, et des chloroplatinates avec le bichlorure de platine.

La triacétonalcamine se combine avec l'acide phénylglycolique $C^6H^5 — CHOH — CO^2H$, et l'alcaloïde ainsi obtenu possède des propriétés mydriatiques.

CHAPITRE IV

COMPOSÉS TÉTRAHYDROPYRIDIQUES

Les composés tétrahydropyridiques, comme leur nom l'indique, possèdent quatre atomes d'H de plus que les composés pyridiques correspondants. Il est néanmoins presque toujours impossible de fixer sur ces derniers moins de six atomes d'H et de préparer par leur réduction les corps tétrahydropyridiques. Ceux-ci s'obtiennent régulièrement par oxydation des bases pipéridiques, et c'est pour cette raison qu'on les désigne habituellement sous le nom générique de pipéridéines.

Suivant la place occupée par l'unique double liaison dans le noyau et par les atomes ou groupes substituants, on pourra avoir de nombreux isomères. Notre nomenclature (voir chapitre Ier) permettra de nommer sans ambiguïté un dérivé quelconque, exemple :

CH^2 (4) ; C^2H^5—CH (5) ; CH (3) ; CH^2 (6) ; CH (2) ; $AzCH^3$ (1)

1-méthyl. 5-éthyl. 1.6.5.4-tétrahydropyridine

CH (4) ; CH (5) ; CH—C^3H^7 (3) ; CH^2 (6) ; CH^2 (2) ; Az—CO—CH^3 (1)

1-acétyl. 3-propyl. 6.1 2.3.-tétrahydropyridine

C—CH^3 (4) ; CH^2 (5) ; C—CAz (3) ; $(CH^3)^2C$ (6) ; CO (2) ; AzC^7H^7 (1)

1-benzyl. 2-céto. 3-cyan. 4-méthyl. 6-diméthyl. 5.6.1.2-tétrahydropyridine

Pratiquement, on emploie les noms des bases pipéridiques

correspondantes, dont on modifie légèrement la terminaison ; on dit, par exemple, pipéridéine pour tétrahydropyridine, pipécoléine pour méthyltétrahydropyridine, conicéine pour 2-propyltétrahydropyridine.

Les conicéines, à cause de leurs relations avec la conicine, ont été l'objet de recherches spéciales; nous les exposerons à part et avec quelques détails.

Les diverses propriétés et réactions de certains composés tétrahydropyridiques conduisent à admettre pour ces corps des formules de constitution dans lesquelles, entre deux atomes de carbone en position para, existe une chaîne de deux atomes de carbone ; ces formules résultent d'une sorte d'association entre un

noyau aromatique et un noyau hydropyridique. Tous les dérivés de la tropine et de l'ecgonine, c'est-à-dire la plupart des alcaloïdes des solanées et les alcaloïdes de la coca, appartiennent à ce groupe. Nous les étudierons avec tous les développements que comporte leur importance tant au point de vue pharmaceutique qu'au point de vue purement théorique.

Donnons d'abord quelques généralités sur les composés tétrahydropyridiques.

Formation. — L'acide hexahydromonochloropicolique se forme dans la réduction de l'acide dichloropicolique par l'étain et HCl ; c'est un exemple rare de passage d'un dérivé pyridique à un dérivé tétrahydropyridique.

Au contraire, le passage d'un composé hexahydropyridique à un composé tétrahydropyridique est, en général, possible.

On traite les bases pipéridiques par le brome et la lessive de soude [1], ou par l'iode et l'oxyde d'argent [2]. Dans le premier cas, il se forme d'abord un composé bromé, qui, étant instable, perd

(1) Hoffmann, *Berichte*, *18*, 111.
(2) Ladenburg, *Berichte*, *20*, 1645.

une molécule de HBr au contact de l'alcali, et la double liaison est créée ; dans le second cas, l'oxyde d'argent donne avec le dérivé iodé primitivement formé un composé hydroxylé, lequel perd aussitôt une molécule d'eau en créant la double liaison. — Cette méthode, qui réussit bien avec les homologues de la pipéridine, ne donne pas de résultats avec la pipéridine elle-même. — On obtient une pipéridéine quand on traite la 1-chloropipéridine $C^5H^{10}AzCl$ par la potasse alcoolique. Ce composé, C^5H^9Az, qui est une base secondaire, n'existe qu'à l'état de vapeur ; le corps qui existe à la température ordinaire possède un poids moléculaire double $(C^5H^9Az)^2$.

Les bases pipéridiques hydroxylées, l'oxhydryle étant fixé à un des atomes de carbone du noyau, cèdent une molécule d'eau aux agents déshydratants HCl, P^2O^5, SO^4H^2, pour se transformer en dérivés tétrahydropyridiques. C'est ainsi que les alcamines qui prennent naissance dans la réduction des bases dites acétonamines (chapitre III) donnent, sous l'influence de l'acide sulfurique concentré, des bases tétrahydropyridiques, dites acétonines, exemple :

CHOH
CH^2 CH^2
$(CH^3)^2$ C C — $(CH^3)^2$
AzH
Triacétonamine

CH
CH^2 CH
$(CH^3)^2$ C C — $(CH^3)^2$
AzH
Triacétonine

Un dérivé nitré ou bromé d'une tétrahydropyridine C^5H^9Az se forme quand on traite le pipéryluréthane $C^5H^{10}Az—CO—OC^2H^5$ par l'acide nitrique ou par le brome.

— Les autres modes de formation sont tout à fait différents ; ils consistent dans la transformation d'une chaîne ouverte en une chaîne fermée. Comme ils ont déjà été exposés dans le chapitre I, nous ne ferons ici que les rappeler brièvement.

1° Les 5-amidocétones perdent facilement une molécule d'eau pour se transformer en dérivés tétrahydropyridiques, où la double liaison est en 2.3 ; il suffit de traiter les acétones 5-halo-

génés par l'ammoniaqne ou les amines primaires. Les bases obtenues avec l'ammoniaque sont secondaires ; celles qu'on prépare avec les amines primaires sont tertiaires; les amines secondaires donnent des composés à chaîne ouverte (Lipp).

Par une réaction analogue, la 5-amidovaléraldéhyde, soumise à l'action de la chaleur, donne une base secondaire qui est une pipéridéine.

$$\begin{array}{ccc} & CH^2 & \\ CH^2 & & CH\,H \\ | & & | \\ CH^2 & & CH\,O \\ & AzH\,H & \end{array} = H^2O + \begin{array}{ccc} & CH^2 & \\ CH^2 & & CH \\ | & & \| \\ CH^2 & & CH \\ & AzH & \end{array}$$

5-amidovaléraldéhyde 4.5.6.1-*tétrahydropyridine*

2° Les amides instables que forment avec l'éther cyanacétique les composés qui résultent de l'action de l'ammoniaque ou des amines primaires sur l'acétone, perdent facilement de l'eau en donnant un dérivé tétrahydropyridique (Guareschi).

— Enfin, il se forme une propylpipéridéine, base tertiaire qui a reçu le nom de paraconicine $C^8H^{15}Az$, quand on chauffe avec de l'ammoniaque alcoolique la butyraldéhyde $CHO - C^3H^7$, ou le chlorure de butylidène $CHCl^2 - C^3H^7$. Il est probable que, dans cette réaction, deux molécules du composé $C^3H^7.CH = AzH$ primitivement formé se condensent avec élimination d'une molécule d'ammoniaque, de la façon suivante :

$$\begin{array}{ccc} & CH^2 & \\ CH^2 & & CH^2 \\ | & & H \\ CH & & CH - C^3H^7 \\ \| & & \| \\ AzH & & AzH \end{array} = AzH^3 + C^8H^{15}Az.$$

Si, au lieu d'ammoniaque, on emploie de la méthylamine, on obtient encore une base tertiaire, la méthylparaconicine.

L'aldéhyde isobutyrique réagit de même; on obtient dans ce cas un isomère de la paraconicine.

Cette réaction pourrait sans doute être généralisée.

PROPRIÉTÉS. — Les bases tétrahydropyridiques sont des substances solides ou liquides, distillant sans décomposition sous la pression normale. Elles possèdent une odeur vireuse ; quelques-unes, comme la triacétonine, sont extrêmement toxiques. L'eau, l'alcool, l'éther, les dissolvent facilement.

Ces corps sont fortement basiques ; quelques-uns même fixent l'acide carbonique de l'air ; leurs sels sont stables, ils forment des chloroaurates, des picrates, etc. Ce sont des bases tantôt secondaires, tantôt tertiaires, suivant qu'il existe un groupement AzH ou AzR dans la molécule.

La conicéine α, qui dérive de la conicine par perte de deux atomes d'hydrogène, régénère celle-ci quand on la traite par HI en présence du phosphore. Les bases de M. Lipp, obtenues par l'action de l'ammoniaque ou des amines primaires sur les 5-bromocétones, fixent aussi deux atomes d'H, sous l'influence de l'étain et de HCl, et donnent des bases pipéridiques.

La 1.2-diméthyl. 1.6.5.4-tétrahydropyridine se condense avec la formaldéhyde CH^2O en solution aqueuse pour donner une alcamine qui est isomérique avec la tropine et qui a pour formule de constitution :

```
          CH²
   CH² ╱    ╲ CH
      |      ‖
   CH² ╲    ╱ C — CH² — CH²OH
         AzCH³
```

Isomère de la tropine

CONICÉINES

En enlevant à la conicine deux atomes d'H par des procédés divers, on a obtenu cinq conicéines isomériques, α, β, γ, δ, ε.

Comme tous les composés pipéridéiques, on les prépare par voie indirecte. On remplace un atome d'H de la conicine par un atome de brome ou d'iode, ou par un oxhydryle, et on élimine

HBr, HI, ou H^2O par un alcali ou par un agent de déshydratation.

Les conicéines α et β prennent naissance simultanément dans la déshydratation de la conhydrine $C^8H^{17}OAz$ par HCl, par P^2O^5 ou par le sodium. On sépare les deux bases en mettant à profit la grande différence de solubilité qui existe entre leurs chloromercurates dans l'eau bouillante.

On obtient la conicéine γ en traitant la conicine par le brome en solution alcaline ; le dérivé bromé instable qui se forme d'abord perd HBr au contact de l'alcali. Il se fait en même temps dans cette réaction une tribromooxyconicine.

La δ conicéine se forme quand on chauffe avec de l'acide sulfurique à 140° la monobromoconicine $C^8H^{16}BrAz$, obtenue en ajoutant une molécule de conicine à une solution diluée et fortement refroidie d'une molécule de brome dans une molécule de soude [1].

Enfin, on prépare la conicéine ε en soumettant à l'action de la chaleur l'iodhydrate d'iodoconicine $C^8H^{16}IAz.HI$, qui se forme dans le traitement de la conhydrine par l'acide iodhydrique [2].

Les différentes conicéines possèdent des propriétés très voisines; les picrates des conicéines α, δ et γ fondent à la même température, et cette coïncidence a fait confondre les trois corps jusqu'à ces derniers temps. Les conicéines sont toxiques.

Les conicéines α, δ et ε sont des bases tertiaires, les conicéines β et γ sont des bases secondaires.

La tribromooxyconicine $C^8H^{14}Br^3OAz$, traitée par la lessive de soude, donne la dibromooxyconicéine $C^8H^{13}Br^2OAz$; celle-ci se transforme par réduction en une oxyconicéine $C^8H^{15}OAz$, qui donne, par élimination d'eau entre deux molécules de base, une base diacide, la conicéidine :

$$2\,C^8H^{15}OAz - 2H^2O = \underset{\textit{conicéidine}}{C^{16}H^{26}Az^2}$$

La conicéidine est un homologue de la nicotine $C^{10}H^{14}Az^2$, alcaloïde contenu dans les feuilles de tabac.

(1) Wertheim, *Liebig's Annalen*, *127*, 75.
Hoffmann, *Berichte*, *18*, 5 ; *Berichte*, *16*, 558 et 590.

(2) Lellmann, *Berichte*, *23*, 2 141.

— On n'a pas encore déterminé exactement la constitution des conicéines. Essayons de la discuter.

La conhydrine ou oxyconicine $C^8H^{17}OAz$, en perdant une molécule d'eau, donne la conicéine α, base tertiaire. La formule de constitution de celle-ci ne peut être alors que l'une des deux suivantes :

CH^2
CH^2 CH^2
CH $CH - C^3H^7$
Az

ou bien

CH^2
CH^2 CH^2
CH^2 $C - C^3H^7$
Az

α conicéine

Pour fixer les idées, admettons la seconde ; celle de la conhydrine est alors

CH^2
CH^2 CH^2
CH^2 $COH - C^3H^7$
AzH

Conhydrine

Comme, par déshydratation, la conhydrine donne aussi la β conicéine, base secondaire, celle-ci aura pour formule de constitution

CH^2
CH^2 CH
CH^2 $C - C^3H^7$
AzH

ou bien

CH^2
CH^2 CH^2
CH^2 $C = CH - CH^2 - CH^3$
AzH

β Conicéine

Dans la γ conicéine, base secondaire, la double liaison pourrait occuper plusieurs positions; mais ce corps est identique à une base secondaire qu'a obtenue M. Lellmann en traitant la 1-chloro-coni-

cine par la potasse alcoolique, et dont la formule de constitution, étant données son inactivité optique, sa stabilité, sa résistance à la polymérisation, sa transformation en 2-propylpyridine par la poudre de zinc, et en conicine inactive par l'étain HCl, est probablement là suivante :

$$
\begin{array}{ccc}
 & CH^2 & \\
CH^2 & & CH \\
| & & \| \\
CH^2 & & C - C^3H^7 \\
 & AzH &
\end{array}
$$

γ conicéine

On ne possède aucune donnée sérieuse sur la constitution des conicéines δ et ε.

TROPINE ET SES DÉRIVÉS

La plupart des alcaloïdes des solanées se décomposent lorsqu'on les chauffe avec de l'eau de baryte ou avec de l'acide chlorhydrique ; on trouve presque toujours, parmi les produits de décomposition, une base qui a reçu le nom de tropine $C^8H^{15}AzO$, ou un isomère de cette base, la pseudotropine (Ladenburg, Lossen, Krant, Merling) (1).

La tropine est un corps cristallisé, fondant à 61° et bouillant à 229°, très soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Elle est fortement alcaline et donne avec les acides des sels bien cristallisés ; elle se combine également au chlorure de platine, à l'acide picrique, etc.

C'est une base tertiaire : elle fixe l'iodure de méthyle et l'iodure d'éthyle pour donner l'iodométhylate et l'iodoéthylate de tropinium $C^8H^{15}AzO.CH^3I$ et $C^8H^{15}AzO.C^2H^5I$, que l'oxyde d'argent transforme en hydrates d'ammonium quaternaires.

(1) *Liebig's Annalen*, *206*, p. 292 ; *131*, p. 87 ; *128*, p. 281.
Berichte, *17*, p. 381.

La tropine est aussi un alcool : les acides l'éthérifient facilement ; les éthers ainsi obtenus sont appelés *tropéïnes*.

Chauffée avec de l'eau de baryte ou de la chaux sodée, la tropine dégage de la méthylamine. Ce fait permet de supposer déjà qu'elle possède un groupe méthyle fixé à l'azote.

Chauffée à 180° avec HCl en solution acétique, ou à 230° avec de l'acide sulfurique dilué, elle perd une molécule d'eau en donnant une base nouvelle, la tropidine $C^8H^{13}Az$.

La tropidine est une base tertiaire. Elle peut fixer, sous l'influence de l'acide bromhydrique, une molécule d'eau pour régénérer la tropine ; avec le brome elle donne un dibromure ; elle absorbe HBr en solution acétique, et il se forme ainsi deux hydrobromures isomériques ; elle absorbe également l'acide hypochloreux ClOH ; enfin, oxydée par le permanganate de potasse en solution alcaline, elle fixe deux oxhydryles, en donnant le glycol correspondant. — Ces réactions montrent nettement que la tropidine est un composé éthylénique $\left(>C=C<\right)$ formé par déshydratation de la tropine $\left(>COH-CH<\right)$. — Si on chauffe son bromhydrate avec du brome à 165°, on obtient du bromure d'éthylène, ce qui tend à faire admettre dans sa molécule l'existence d'une chaîne latérale à deux atomes de carbone, et aussi des composés pyridiques bromés, ce qui rattache déjà la tropidine, par suite la tropine, à la série pyridique.

Un corps qui renferme deux atomes d'H de plus que la tropidine, appelé hydrotropidine $C^8H^{15}Az$, se forme dans la réduction, par le zinc et HCl, de l'iodure $C^8H^{16}AzI^2$, appelé improprement iodure de tropine, et obtenu lui-même dans le traitement de la tropine par HI en présence du phosphore.

L'hydrotropidine $C^8H^{15}Az$ est encore une base tertiaire. Chauffée dans un courant de gaz HCl, elle dégage du chlorure de méthyle, et se transforme en une base secondaire, la norhydrotropine, qui en diffère par CH^2 en moins, c'est-à-dire qu'un groupe CH^3 de l'hydrotropidine a été remplacé par un atome d'hydrogène ; l'acide chlorhydrique ayant suffi à opérer cette transformation, le groupe méthyle ne devait pas être fixé sur un atome de carbone dans

l'hydrotropidine, mais plutôt sur l'azote ; le gaz HCl a transformé un groupement $AzCH^3$ en groupement AzH.

La norhydrotropidine $C^7H^{13}Az$, base secondaire en effet (—AzH—), est isomérique avec la 2-éthylpipéridéine $C^5H^7.(C^2H^5).AzH$. Son chlorhydrate, distillé sur de la poudre de zinc, se transforme en 2-éthylpyridine. Ce fait rattache directement à la série pyridique la norhydrotropidine, et, par suite, l'hydrotropidine, la tropidine, et la tropine ; il établit de plus que, dans ces bases, au carbone 2 du noyau est attachée une chaîne de deux atomes de carbone, ce qui explique la formation du bromure d'éthylène signalée plus haut.

Constitution des bases tropiques. — Se basant sur ces diverses réactions, M. Ladenburg avait proposé pour la tropine et les bases qui en dérivent les formules de constitution suivantes :

CH^2
$CH \diagup \quad \diagdown CH^2$
$\Vert \qquad |$
$CH \diagdown \quad \diagup CH — CH^2 — CH^2OH$
$AzCH^3$
Tropine (Ladenburg)

CH^2
$CH \diagup \quad \diagdown CH^2$
$\Vert \qquad |$
$CH \diagdown \quad \diagup CH — CH = CH^2$
$AzCH^3$
Tropidine

CH^2
$CH \diagup \quad \diagdown CH^2$
$\Vert \qquad |$
$CH \diagdown \quad \diagup CH — CH^2 — CH^3$
$AzCH^3$
Hydrotropidine

CH^2
$CH \diagup \quad \diagdown CH^2$
$\Vert \qquad |$
$CH \diagdown \quad \diagup CH — CH^2 — CH^3$
AzH
Norhydrotropidine

Ces formules expliquent la plupart des propriétés de ces bases ; on y voit le caractère de base tertiaire de la tropine, de la tropidine et de l'hydrotropidine, celui de base secondaire de la norhydrotropidine, la fonction alcoolique de la tropine, le caractère éthylénique de la tropidine, la possibilité de transformer la norhydrotropidine en 2-éthylpyridine par distillation sur la poudre de zinc.

Mais il est un fait capital dont ces formules de constitution sont impuissantes à rendre compte ; c'est la formation, par oxydation de

la tropine, d'un acide pipéridine-dicarbonique, l'acide tropinique $C^5H^8.(CO^2H)^2_{(2\text{-}5)}Az - CH^3$ [1]. — De plus, M. Lipp a préparé, comme nous l'avons vu plus haut, un isomère de la tropine possédant la formule de constitution ci-dessous

```
          CH²
   CH² ╱    ╲ CH
      |      ‖
   CH² ╲    ╱ C — CH² — CH²OH
         AzCH³
```

Isomère de la tropine (Lipp)

et qui donne, par réduction à l'aide du sodium et de l'alcool absolu, le composé hexahydropyridique correspondant. Or, dans les mêmes conditions, la tropine n'est nullement réduite ; il ne doit donc pas exister, dans sa formule de constitution, de double liaison analogue à celle de la base de M. Lipp, ce qui concorde d'ailleurs avec son pouvoir réfringent moléculaire.

L'examen approfondi des hydrates d'ammonium quaternaires de la tropine et de la tropidine a fourni à M. Merling [2] d'utiles éléments pour établir la constitution des bases tropiques.

Voici d'abord les faits principaux ; ils rappellent assez fidèlement des faits analogues observés avec les hydrates de pipéridinium.

La tropine $C^7H^{12}O.AzCH^3$, base tertiaire, traitée par l'iodure de méthyle, puis par l'oxyde d'argent, donne l'hydrate de méthyltropinium $C^7H^{12}O.Az(CH^3)^2OH$. Celui-ci perd facilement une molécule d'eau, avec formation d'une base dont la composition est celle d'une méthyltropine $C^7H^{11}(CH^3)^2AzO$. — De même, la tropidine, base tertiaire, $C^7H^{10}.AzCH^3$, donne l'hydrate de méthyltropidinium $C^7H^{10}.Az(CH^3)^2OH$, qui perd de l'eau par ébullition de sa solution aqueuse, avec production d'une base possédant la composition d'une méthyltropidine $C^7H^9(CH^3)^2Az$.

La méthyltropine $C^7H^{11}(CH^3)^2AzO$, base tertiaire, donne, avec l'iodure de méthyle et l'oxyde d'argent, l'hydrate de diméthyl-

(1) MERLING, *Berichte*, *15*, 292.
(2) *Berichte*, *24*, 3108.

tropinium $C^7H^{11}O.(CH^3)^2Az \langle {CH^3 \atop OH}$, lequel, sous l'influence de la chaleur, se décompose en triméthylamine $Az(CH^3)^3$, eau et un hydrocarbure, le tropilidène C^7H^8. — La méthyltropidine $C^7H^9(CH^3)^2Az$, base tertiaire, peut former également l'hydrate de méthyltropidinium $C^7H^9.(CH^3)^2Az \langle {CH^3 \atop OH}$, qui se décompose facilement en triméthylamine, eau et tropilidène. De plus, chauffée à 150°, elle se transforme en une base isomérique, soit la β méthyltropidine, la première étant la base α ; la β méthyltropidine, chauffée avec HCl, se dédouble en diméthylamine $AzH(CH^3)^2$ et un composé aldéhydique, le tropilène $C^7H^{10}O$.

— Dans ces décompositions, nous voyons apparaître deux nouveaux composés, le tropilène et le tropilidène. Il est donc de toute nécessité, avant d'aller plus loin, d'établir leurs formules de constitution.

Le tropilidène C^7H^8, traité par le brome, fixe Br^2 ; le bibromure formé, étant instable, perd HBr en donnant un dérivé monobromé, qui n'est autre que le bromure de benzyle $CH^2Br.C^6H^5$. On déduit de là la constitution du tropilidène et celle du bibromure instable :

```
            CH²                       CH²                   CH
CH² = C/    \CH      CH²Br—CBr/    \CH      CH²Br—C//   \CH
      |      ||               |      ||             |      ||
      CH\\   /CH              CH\\   /CH            CH\\   /CH
          CH                      CH                    CH
```

Tropilidène — *Bibromure instable* — *Bromure de benzyle*

Cette formule de constitution du tropilidène est confirmée par ce fait qu'il donne à l'oxydation de l'aldéhyde et de l'acide benzoïque.

Le tropilène $C^7H^{10}O$ possède quatre atomes d'H de plus que la benzaldéhyde, dont il se rapproche d'ailleurs beaucoup par son odeur et son point d'ébullition. Le tropilène se combine à la phénylhydrazine, à l'hydroxylamine, au bisulfite de sodium ; il donne à l'oxydation de l'acide adipique normal $CO^2H—(CH^2)^4—CO^2H$ et

de l'acide carbonique. Ces faits montrent que le tropilène est la tétrahydrobenzaldéhyde.

CH^2
$CHO — CH \quad CH^2$
$CH \quad CH^2$
CH

Tropilène

En résumé, nous obtenons, en partant de la tropine et de la tropidine, et dans des réactions diverses, tantôt des dérivés pyridiques, comme l'éthylpyridine, tantôt des dérivés aromatiques, comme le tropilène et le tropilidène. Il doit donc exister dans la molécule de ces bases quelque chose du noyau pyridique et quelque chose du noyau aromatique.

Soient, pour la tropine et la tropidine, les formules de constitution suivantes, qui satisfont à cette double condition :

CH $CH^2 \quad CHOH \quad CH^2$ CH^2 $CH^3Az \quad CH^2$ CH	ou	CH $CH^2 \quad CH^2 \quad CH^2$ $CHOH$ $CH^3Az \quad CH^2$ CH	CH $CH^2 \quad CH \quad CH^2$ CH $CH^3Az \quad CH^2$ CH
qu'on peut écrire aussi			qu'on peut écrire aussi
CH $CH^2 \quad CH^2 \quad CHOH$ CH^2 $CH^3Az \quad CH^2$ CH	ou	CH $CH^2 \quad CH^2 \quad CH^2$ CH^2 $CH^3Az \quad CHOH$ CH	CH $CH^2 \quad CH^2 \quad CH$ CH^2 $CH^3Az \quad CH$ CH

Tropine (Merling) — *Tropidine* (Merling)

Disons dès maintenant que ces formules expliquent tous les faits actuellement connus sur la tropine et sur la tropidine. Elles sont dues à M. Merling. Elles résultent, comme on voit, d'une

sorte d'association entre une chaîne hydroaromatique et une chaîne hydropyridique, quatre atomes de carbone étant communs aux deux noyaux. Dans cette hypothèse, la tropine, qui ne possède que des liaisons simples dans sa formule, est à la fois un dérivé hexahydropyridique hydroxylé et un dérivé hexahydroaromatique hydroxylé ; la tropidine est en même temps un dérivé tétrahydropyridique et un dérivé tétrahydroaromatique.

Nous allons montrer que toutes les réactions de la tropine et de la tropidine concordent aussi bien que possible avec ces formules ; nous verrons que l'association des deux noyaux est stable vis-à-vis de certains agents, mais qu'elle peut être détruite par ouverture de l'une ou de l'autre des deux chaînes associées, avec formation d'un dérivé hydrobenzénique dans certains cas, hydropyridique dans d'autres cas.

L'acide iodhydrique en présence du phosphore, qui transforme la tropine $C^8H^{15}AzO$ en iodure $C^8H^{15}AzI^2$; le zinc et HCl, qui réduisent ce dernier en donnant l'hydrotropidine $C^8H^{15}Az$; le gaz HCl, qui transforme l'hydrotropidine $C^7H^{12}.AzCH^3$, base tertiaire, en norhydrotropidine $C^7H^{12}.AzH$, base secondaire, respectent à la fois les deux noyaux.

L'oxydation ouvre la chaîne benzénique avec production d'un composé hexahydropyridique, l'acide tropinique ; la formule de constitution ci-dessous, qui en découle immédiatement, concorde avec sa bibasicité, son activité optique et la propriété que possède cet acide de donner la 1-méthylpipéridine par distillation en présence d'un excès de chaux.

```
            CH — CO²H
     CH² /  5  \ CH²
        |6     4|
        |1     3|
  CH³Az \  2  / CH²
            CH — CO²H
```

Acide tropinique

D'autres actions détruisent également la chaîne aromatique ; c'est ainsi que le chlorhydrate de norhydrotropidine, distillé sur de la poudre de zinc, donne la 2-éthylpyridine.

Les réactions curieuses auxquelles donnent lieu les combinaisons de la tropine et de la tropidine avec les iodures alcooliques sont presque toutes des exemples de rupture du noyau hydropyridique, avec formation de dérivés aromatiques. Examinons-les en détail.

1° L'hydrate de méthyltropinium se dédouble, comme on sait, en eau et méthyltropine ; cette décomposition est analogue à celle qui a été observée déjà pour l'hydrate de diméthylpipéridinium ; elle se conçoit facilement :

CH
CH^2 — CHOH — CH^2
| CH^2 |
OH $(CH^3)^2$ Az — CH^2
CH

= H^2O +

$(CH^3)^2$ Az — CH^2 — CH
CHOH — CH^2
CH^2 — CH
CH

Hydrate de méthyltropinium — *Méthyltropine*

Avec la tropidine, nous aurons de même :

CH
CH^2 — CH — CH^2
||
OH $(CH^3)^2$ Az — CH — CH^2
CH

= H^2O +

$(CH^3)^2$ Az — CH^2 — CH
CH — CH^2
CH — CH
CH

Hydrate de méthyltropidinium — *α méthyltropidine*

Nous pouvons alors comprendre la réaction suivante : l'α méthyltropidine, en fixant HCl, donne l'hydrochlorate d'α méthyltropidine, lequel, par la seule chaleur du bain-marie, se transforme en un isomère, le chlorure de méthyltropidinium ; celui-ci, à la distillation sèche, dégage du chlorure de méthyle et régénère la tropidine.

$(CH^3)^2Az—CH^2—CH$
$CH \quad CH^2$
$CH \quad CH^2$
$CHCl$

Hydrochlorate de α méthyltropidine

=

CH
$CH^2 \quad CH \quad CH^2$
CH
$Cl(CH^3)^2Az \quad CH^2$
CH

Chlorure de méthyltropidinium

=

$.CH$
$CH^2 \quad CH \quad CH^2$
CH
$CH^3Az \quad CH^2$
CH

Tropidine

$+ \ CH^3Cl$

2° L'hydrate de diméthyltropidinium se décompose de la façon suivante en triméthylamine, eau et tropilidène

$OH(CH^3)^3Az—CH^2—CH$
$CH \quad CH^2$
$CH \quad CH$
CH

Hydrate de diméthyltropidinium

$= Az(CH^3)^3 + H^2O +$

$CH^2 = C$
$CH \quad CH^2$
$CH \quad CH^2$
CH

Tropilidène

Avec l'hydrate de diméthyltropinium, les produits de décomposition sont les mêmes, mais il y a élimination de deux molécules d'eau au lieu d'une seule:

$HO(CH^3)^3Az—CH^2—CH$
$CHOH \quad CH^2$
$CH^2 \quad CH$
CH

Hydrate de diméthyltropinium

$= 2H^2O + Az\ (CH^3)^3 +$

$CH^2 = C$
$CH \quad CH^2$
$CH \quad CH$
CH

Tropilidène

3° On se rend compte également de la transformation isomérique de l'α méthyltropidine en β méthyltropidine, et du dédou-

blement de cette dernière, sous l'influence de l'acide chlorhydrique en diméthylamine, eau et tropilène.

$$\begin{array}{c} CH-CH^2-Az(CH^3)^2 \\ CH \quad CH^2 \\ CH \quad CH \\ CH \end{array} = \begin{array}{c} C = CH-Az(CH^3)^2 \\ CH \quad CH^2 \\ CH \quad CH^2 \\ CH^2 \end{array}$$

α méthyltropidine *β méthyltropidine*

$$+ H^2O = AzH(CH^3)^2 + \begin{array}{c} CHOH = C \\ CH \quad CH^2 \\ CH \quad CH^2 \\ CH^2 \end{array}$$

Composé instable isomérique avec le tropilène

Ce composé instable, analogue à l'alcool vinylique $CHOH = CH^2$, se change, dès qu'il est formé et par transposition moléculaire, en tropilène.

$$\begin{array}{c} CHO - CH \\ CH \quad CH^2 \\ CH \quad CH^2 \\ CH^2 \end{array}$$

Tropilène

On voit que toutes ces réactions, si compliquées en apparence, semblent toutes naturelles avec les formules de M. Merling. Celles-ci acquièrent par là même une réelle valeur, et nous n'hésitons pas à les admettre, comme étant sans contredit, dans l'état actuel de la science, celles qui cadrent le mieux avec l'ensemble des faits. Elles ont d'ailleurs rapidement conquis les suffrages de la grande majorité des chimistes.

— Quant à la pseudotropine, isomérique avec la tropine, comme elle donne par déshydratation la même tropidine que la tropine,

elle ne peut avoir que l'une des deux formules possibles de la tropine, ces deux formules ne différant que par la position de l'oxhydryle; les faits manquent d'ailleurs pour qu'on puisse faire un choix avec quelque raison sérieuse, et notre choix sera en attendant purement arbitraire.

Lorsqu'on oxyde avec précaution la tropine $C^7H^{12}O.AzCH^3$ par le permanganate de potasse en solution alcaline, on obtient une base secondaire, la tropigénine, qui régénère la tropine quand on la traite par l'iodure de méthyle et la potasse, et qui, par conséquent, représente la tropine dans laquelle le groupe CH^3Az est remplacé par le groupe AzH. Sa formule de constitution se déduira donc très facilement de celle de la tropine.

Il en sera de même pour l'hydrotropidine et la norhydrotropidine, dont on connaît les relations avec la tropidine et la tropine.

Nous écrirons ici côte à côte les formules de constitution des diverses bases tropiques.

CH	CH	CH
CH^2 — CHOH — CH^2	CH^2 — CH^2 — CH^2	CH^2 — CH — CH^2
CH^2	CHOH	‖ CH
CH^3Az — CH^2	CH^3Az — CH^2	CH^3Az — CH^2
CH	CH	CH
Tropine	*Pseudotropine*	*Tropidine*
CH	CH	CH
CH^2 — CH^2 — CH^2	CH^2 — CH^2 — CH^2	CH^2 — CHOH — CH^2
CH^2	CH^2	CH^2
CH^3Az — CH^2	HAz — CH^2	HAz — CH^2
CH	CH	CH
Hydrotropidine	*Norhydrotropidine*	*Tropigénine*

La formule de la tropine contient, comme on voit, trois atomes de carbone asymétrique; celle de chacune des trois bases, tropidine, hydrotropidine, norhydrotropidine, en renferme deux. Or ces substances n'agissent pas sur la lumière polarisée; mais elles sont sans aucun doute inactives par compensation, et il serait intéressant, pour la confirmation de ces formules, de chercher à les dédoubler.

— Outre la pseudotropine et la base de M. Lipp, qui est la 1-méthyl.1.6.5.4-tétrahydropyrid.2-méthylalcamine

$$C^6H^{10}Az._{(2)}CH^2.CH^2OH,$$

on connaît encore un isomère de la tropine connu sous le nom de paratropine. M. Ladenburg l'a préparé en oxydant par le ferricyanure de potassium en solution alcaline la 1-méthyl.2-pipécolylalcamine $C^5AzCH^3.H^9.(CH^2.CH^2OH)_{(2)}$ ou hydrotropine. Comme la base de M. Lipp, la paratropine doit être un véritable composé tétrahydropyridique, car l'hydrotropine, dont elle dérive par oxydation, donne, en perdant une molécule d'eau sous l'influence de l'acide sulfurique, la 1-méthyl.2-vinylpipéridine $C^5.AzCH^3.H^9.CH = CH^2_{(2)}$, ce qui confirme la formule de constitution.

— M. Merling, en traitant par l'eau oxygénée la tropine, la tropidine et l'hydrotropidine, a fixé un atome d'oxygène sur ces bases, et obtenu une oxytropine, une oxytropidine et une oxyhydrotropidine. Ces oxybases ne sont pas deshydratées par HCl à 170° ; si on les chauffe légèrement avec HI, elles se laissent facilement réduire et régénèrent les bases primitives. Certaines bases pipéridiques, toutes tertiaires, sont oxydées de la même façon par l'eau oxygénée. On peut conclure de là que l'oxygène se porte sur le radical fixé à l'azote, et que toutes ces oxybases renferment un groupement $\left(\diagdown Az \diagup \atop \diagdown CH^2OH\right)$.

Nous avons à étudier maintenant les éthers de la tropine ou tropéïnes.

TROPÉINES

Par leur fonction alcoolique, la tropine et la pseudotropine peuvent donner des éthers avec les acides. Ces éthers ou tropéïnes ont pour formule générale $C^8AzH^{14}.O—CO—R$, R étant un radical gras ou aromatique, ou même un résidu d'acide minéral.

On obtient facilement les tropéïnes en faisant réagir sur la

tropine ou la pseudotropine soit les acides eux-mêmes, soit les chlorures d'acides, soit les acides en présence de HCl. Voici quelques exemples de tropéïnes

Nitropéïne $C^8H^{14}Az.OAzO^2$;
Benzoyltropéïne $C^8H^{14}Az.O — CO — C^6H^5$;
Salicyltropéïne $C^8H^{14}Az.O — CO — C^6H^4OH$;
Phénylglycolyltropéïne ou *homatropine* $C^8H^{14}Az.O — CO — CHOH — C^6H^5$;
Cinnamyltropéïne $C^8H^{14}Az.O — CO — CH = CH — C^6H^5$;
Atrolactyltropéïne $C^8H^{14}Az.O — CO — COH \langle {CH^3 \atop C^6H^5}$ (pseudoatropine) ;
Tropyltropéïne $C^8H^{14}Az.O — CO — CH \langle {CH^2OH \atop C^6H^5}$ (atropine) ;
Phénylglycolylpseudotropeïne $C^8H^{14}Az.O — CO — CHOH — C^6H^5$ (pseudohomatropine).
Atropyltropéïne ou *apoatropine* ou *atropamine*

$$C^8H^{14}Az.O — CO — C \langle {CH^2 \atop C^6H_5}$$

Benzoylpseudotropéïne $C^8H^{14}Az.O — CO — C^6H^5$.

Toutes ces substances sont des composés solides, plus ou moins solubles dans l'eau, l'alcool et l'éther. Elles forment avec les acides des sels cristallisés, elles forment également des chloroplatinates, des chloroaurates, des picrates, grâce à leur fonction amine. Comme tous les éthers, elles peuvent être saponifiées et régénérer l'alcool, c'est-à-dire la tropine ou la pseudotropine, et l'acide correspondants.

Plusieurs tropéïnes jouissent de la singulière propriété de dilater la pupille : elles sont mydriatiques ; ex. : atropine, homatropine, pseudoatropine, métaoxybenzoyltropéïne.

La plupart des alcaloïdes des solanées sont des tropéïnes. Étudions-les en détail.

ALCALOIDES DES SOLANÉES

En mettant de côté la nicotine, dont la constitution chimique est toute différente et qui sera étudiée dans le VII[e] chapitre, les alcaloïdes qu'on a retirés des plantes de la famille des solanées sont au nombre de 7 : l'atropine, l'hyoscyamine, l'hyoscine, la pseudohyoscyamine, l'atropamine, la belladonine, la scopolamine. La daturine est identique avec l'atropine, la duboisine est identique avec l'hyoscyamine.

On a reconnu chez les trois premiers alcaloïdes, atropine, hyoscyamine, hyoscine, des propriétés nettement mydriatiques, propriétés que ne semblent pas partager les quatre autres.

L'atropine, l'hyoscyamine, l'hyoscine, sont trois corps isomériques, répondant à la formule brute $C^{17}H^{23}AzO^{3}$; l'atropamine et la belladonine, également isomériques, ont pour formule $C^{17}H^{21}AzO^{2}$, et diffèrent par conséquent des précédents par les éléments de l'eau ; la scopolamine a pour formule $C^{17}H^{21}AzO^{4}$ (1).

Si l'on chauffe ces alcaloïdes avec de l'acide chlorhydrique ou de l'eau de baryte, ils sont dédoublés en une alcamine et un acide : tropine $C^{8}H^{15}AzO$, pseudotropine $C^{8}H^{15}AzO$, scopoline $C^{8}H^{13}AzO^{2}$, d'une part ; acide tropique $C^{9}H^{10}O^{3}$, acide atropique $C^{9}H^{8}O^{2}$, acide isatropique $(C^{9}H^{8}O^{2})^{2}$, d'autre part.

Les produits de dédoublement, alcamine et acide, peuvent être combinés de nouveau, par une véritable éthérification ; les éthers ainsi obtenus sont tantôt identiques, tantôt isomériques avec les bases naturelles dont on est parti.

Montrons d'abord comment on peut préparer synthétiquement les trois acides tropique, atropique et isatropique.

Synthèse des acides tropique, atropique et isatropique. — Quand on fixe sur l'acétophénone $C^{6}H^{5} - CO - CH^{3}$ l'acide cyanhydrique, et qu'on saponifie le nitrile obtenu $C^{6}H^{5} - COH \left\langle \begin{matrix} CH^{3} \\ CAz \end{matrix} \right.$, on

(1) Nous ne faisons que signaler, sans nous y arrêter, la pseudohyoscyamine, que M. Merck a isolée récemment et dont l'étude est à peine ébauchée.

obtient l'acide atrolactique $C^6H^5 - COH \left< \begin{matrix} CH^3 \\ CO^2H \end{matrix} \right.$, lequel, chauffé avec de l'acide chlorhydrique dilué, perd une molécule d'eau, pour donner un acide éthylénique capable de fixer deux atomes de brome, l'acide atropique $C^6H^5{-}C \left< \begin{matrix} CH^2 \\ CO^2H \end{matrix} \right.$. Celui-ci, chauffé longtemps avec de l'eau et HCl, se transforme en une polymère $(C^9H^8O^2)^2$, qui est l'acide isatropique ; en fixant les éléments de l'acide bromhydrique, il donne l'acide 3-bromhydratropique $C^6H^5 - CH_{(2)} \left< \begin{matrix} CH^2Br_{(3)} \\ CO^2H_{(1)} \end{matrix} \right.$, éther bromhydrique qui, saponifié, se dédouble en acide bromhydrique et alcool correspondant ou acide tropique

$$C^6H^5 - CH \left< \begin{matrix} CH^2OH \\ CO^2H \end{matrix} \right. .$$

La constitution de l'acide atropique et celle de l'acide tropique se trouvent ainsi établies par synthèse ; quant à l'acide isatropique, on sait seulement qu'il est saturé ; il ne donne pas, en effet, de produit d'addition avec le brome.

Dédoublements et synthèses partielles. — 1° L'atropine et l'hyoscyamine se dédoublent par hydratation en acide tropique et tropine, l'hyoscine en acide tropique et pseudotropine :

$$C^{17}H^{23}AzO^3 + H^2O = C^9H^{10}O^3 + C^8H^{15}AzO$$

2° L'atropamine et la belladonine se décomposent, sous l'influence de HCl fumant, en acide atropique et tropine :

$$C^{17}H^{21}AzO^2 + H^2O = C^9H^8O^2 + C^8H^{15}AzO$$

3° La scopolamine, chauffée avec de l'hydrate de baryte, se dédouble en acide atropique et scopoline :

$$C^{17}H^{21}AzO^4 = C^9H^8O^2 + C^8H^{13}AzO^2$$

L'acide tropique en tant qu'acide, et la tropine en tant que base, chauffés ensemble en solution aqueuse, donnent un sel, le tro-

pate de tropine $C^9H^{10}O^3.C^8H^{15}AzO$, par simple addition de la base à l'acide, de même que l'ammoniaque AzH^3 donne avec un acide, par exemple HCl, un sel, par exemple $AzH^3.HCl$. Si l'on évapore à plusieurs reprises au bain-marie la solution de tropate de tropine en présence de HCl, ce sel perd une molécule d'eau, et le produit de déshydratation est identique à l'atropine naturelle (¹).

$$\underset{\textit{Tropate de tropine}}{C^8H^{15}AzO.C^9H^{10}O^3} = H^2O + \underset{\textit{Atropine}}{C^{17}H^{23}AzO^3}$$

On n'observe jamais la formation d'hyoscyamine dans la réaction, quoique les produits de dédoublement de cet alcaloïde soient les mêmes que ceux de l'atropine.

Si l'on combine la pseudotropine avec l'acide tropique, on obtient, non pas l'hyoscine, mais un tropylpseudotropéïne isomérique.

L'acide atropique, en éthérifiant la tropine, donne l'atropyltropéïne $C^{17}H^{21}AzO^2$, qui est identique avec l'atropamine, et aussi avec une base que M. Pesci a obtenue en traitant l'atropine par l'acide azotique, et qu'il a appelée apoatropine.

Transformations réciproques. — L'hyoscyamine, chauffée dans le vide pendant plusieurs jours un peu au-dessus de son point de fusion, vers 110°, se change en atropine ; la même transformation peut être opérée, et d'une façon quantitative, si l'on abandonne pendant deux heures à la température ordinaire une solution alcoolique d'hyoscyamine à 10 p. 100 additionnée d'un peu de lessive de soude (²). Des deux isomères, hyoscyamine et atropine, l'atropine est donc la modification stable.

On transforme l'atropamine en belladonine quand on la chauffe avec HCl dilué ou avec de l'eau de baryte.

L'atropine, traitée par l'acide nitrique dans des conditions spéciales, perd une molécule d'eau, en donnant l'apoatropine ou atropamine, isomérique avec la belladonine.

Constitution. — 1° L'atropine est la tropyltropéïne ; ceci résulte de son dédoublement et de sa synthèse. La constitution de l'acide

(¹) Ladenburg, *Berichte*, *12*, 941 ; *Berichte*, *18*, 104.
(²) Will, *Journ. pharm. chim.*, *18*, 58. Schmitt, *Pharm. Zeit.* (1887), p. 542.

tropique, démontrée par synthèse, et celle que nous avons établie avec M. Merling pour la tropine, sont les suivantes :

$$C^6H^5 - C\begin{array}{l} \diagup CH^2OH \\ -H \\ \diagdown CO^2H \end{array} \qquad\qquad \begin{array}{ccc} & CH & \\ CH^2 & CHOH & CH^2 \\ & CH^2 & \\ CH^3Az & & CH^2 \\ & CH & \end{array}$$

Acide tropique *Tropine*

Celles du tropate de tropine et de l'atropine seront donc :

$$\begin{array}{c} CH^2OH \\ | \\ C^6H^5-CH-CO-O \end{array}\!\!\begin{array}{c} CH^3 \\ \diagdown \\ \diagup \\ H \end{array}\!Az \begin{array}{ccc} & CH & \\ CH^2 & CHOH & CH^2 \\ & CH^2 & \\ & & CH^2 \\ & CH & \end{array} \qquad \begin{array}{c} CH^2OH \\ | \\ C^6H^5-CH-CO-O \end{array} \begin{array}{ccc} & CH & \\ CH^2 & CH & CH^2 \\ & CH^2 & \\ CH^3Az & & CH^2 \\ & CH & \end{array}$$

Tropate de tropine *Atropine*

Cette formule de constitution de l'atropine renferme quatre atomes de carbone asymétriques, trois dans le résidu de la tropine, un dans le résidu tropique. L'atropine est cependant optiquement inactive. Comme elle prend facilement naissance par l'action de la chaleur sur l'hyoscyamine, qui est lévogyre, M. Ladenburg suppose que l'atropine est un mélange, en proportions égales, d'hyoscyamine droite et d'hyoscyamine gauche ; l'atropine serait l'hyoscyamine inactive par compensation. La transformation de l'hyoscyamine, composé actif, en atropine, corps inactif, est tout à fait comparable à la transformation, depuis longtemps réalisée par M. Jungfleisch dans des expériences classiques, des acides tartriques actifs en acides tartriques inactifs sous la seule influence de la chaleur.

Le dédoublement de l'atropine n'a pas encore été réalisé. On connaît cependant une atropine droite et une atropine gauche ; M. Ladenburg les a obtenues en combinant la tropine avec l'acide tropique droit et avec l'acide tropique gauche. L'atropine gauche

n'est pas identique avec l'hyoscyamine, mais les propriétés de ces deux corps sont très voisines ; l'hyoscyamine fond à 108°; les deux atropines gauche et droite fondent à 111°.

Si on dédoublait la tropine, et si on combinait chaque isomère obtenu avec l'acide tropique droit et avec l'acide tropique gauche, on aurait des alcaloïdes nouveaux, et il est probable que l'un d'eux serait identique avec l'atropine.

2° Comme la pseudotropine et l'acide tropique, produits de dédoublement de l'hyoscine, donnent en se combinant une tropéïne différente de l'hyoscine, la formule de constitution de celle-ci est incertaine. La tropylpseudotropéïne et l'hyoscine sont sans doute deux isomères stéréochimiques.

3° L'atropamine se dédouble en acide atropique et tropine ; l'acide atropique et la tropine se combinent en régénérant l'atropamine ; ces faits établissent que l'atropamine est l'atropyltropéine.

La nature de son isomérie avec la belladonine est inconnue.

On ne possède encore aucune donnée sur la constitution de la scopoline et de la scopolamine.

État naturel. Préparation. — L'atropine et l'hyoscyamine se rencontrent, non seulement dans la *belladone* et la *jusquiame*, mais aussi dans plusieurs autres solanées vireuses, comme le *datura stramonium*. L'hyoscine, qui existe toujours dans la jusquiame, manque souvent dans la belladone. La belladonine se trouve dans la belladone en petite quantité, ainsi que l'atropamine, qui ne paraît pas être un produit constant de la belladone. La scopolamine a été retirée des racines de *scopolia atropoïdes;* on la rencontre aussi dans les semences de jusquiame et dans les feuilles de *duboisia*.

Les propriétés et les réactions de ces diverses bases sont très voisines. Aussi a-t-on souvent confondu des bases identiques, mais de provenances différentes; fréquemment encore les auteurs sont en contradiction sur ces points délicats.

Il ne semble d'ailleurs pas impossible que les diverses bases qu'on a retirées des solanées n'y préexistent pas toujours, les traitements variés en vue de l'extraction pouvant opérer certaines transformations, isomériques ou autres. Les faits suivants vont montrer la possibilité de ces transformations.

On sait que l'hyoscyamine peut donner de l'atropine dans un milieu alcalin ou sous l'influence de la chaleur ; or, au cours de leur préparation, ces alcaloïdes sont en contact avec des alcalis, et aussi plus ou moins soumis à l'action de la chaleur. En fait, il se trouve que l'atropine commerciale, qu'on extrait de la belladone, est un mélange d'hyoscyamine et d'atropine, en proportion d'ailleurs variable. La proportion d'hyoscyamine est d'autant plus élevée que les traitements ont été faits avec plus de précaution. Un simple examen polarimétrique donne immédiatement la teneur en hyoscyamine d'une atropine commerciale. — On sait enfin que l'atropine peut perdre une molécule d'eau pour donner l'atropamine, et que celle-ci peut être facilement transformée en son isomère, la belladonine.

Pour préparer l'atropine, on épuise la poudre de feuilles ou de racines de belladone par l'alcool à 85° ; la liqueur alcoolique est distillée, le résidu est additionné d'un excès d'ammoniaque et épuisé à l'éther ; on enlève l'atropine à la solution éthérée en agitant celle-ci à plusieurs reprises avec de l'acide acétique dilué ; la solution acétique est décolorée au noir animal, concentrée, et traitée une deuxième fois par l'ammoniaque et l'éther ; la nouvelle solution éthérée laisse cristalliser l'atropine, qu'on obtient complètement blanche après une nouvelle cristallisation.

Cette atropine est toujours souillée d'hyoscyamine : on sépare les deux bases en faisant cristalliser le mélange des chloroaurates ; du chloroaurate d'atropine pur, on extrait l'atropine pure, qui est complètement inactive sur la lumière polarisée. D'ailleurs, l'action physiologique de ces deux alcaloïdes étant analogue, il y a peu d'inconvénients à employer en médecine le mélange brut, qui constitue l'atropine commerciale.

L'hyoscyamine brute peut se retirer de la jusquiame comme l'atropine de la belladone.

L'hyoscine reste dans les eaux mères provenant de la préparation de l'hyoscyamine avec la jusquiame ; elle existe, en général, aussi dans la belladone, et on peut l'extraire des eaux mères qui ne donnent plus ni atropine ni hyoscyamine ; on l'obtient à l'état de pureté en faisant cristalliser son sel d'or.

Pour préparer l'atropamine, on acidule avec de l'acide acétique les eaux mères de l'atropine, et on y ajoute du chlorure de sodium, qui détermine une cristallisation de chlorhydrate d'atropamine.

La belladonine se retire de l'atropine commerciale, qui en renferme souvent de petites quantités ; on traite celle-ci par l'eau de baryte bouillante ; la belladonine se trouve parmi les produits insolubles dans ce réactif.

Quant à la scopolamine, son extraction est longue et fort délicate ; elle est du reste basée sur les mêmes principes que celle des autres alcaloïdes.

Caractères analytiques de l'atropine. — Sous l'influence des agents d'oxydation, l'atropine peut, dans des conditions déterminées, donner de l'aldéhyde et de l'acide benzoïque.

Si l'on traite l'atropine par l'acide nitrique fumant, et qu'on évapore le tout à siccité, le résidu, additionné d'une goutte d'une solution de potasse dans l'alcool absolu, se colore en violet, puis en rouge.

L'atropine en solution alcoolique donne, avec une solution aqueuse de sublimé, un précipité jaune, qui rougit par l'ébullition.

La solution d'atropine dans l'acide sulfurique concentré se colore bientôt en rose, puis en noir ; si l'on chauffe, elle exhale une odeur agréable, intense, rappelant celle de la fleur d'oranger.

Le caractère le plus sensible de l'atropine est son action sur la pupille, qu'elle dilate fortement, même à doses très faibles. Il ne faut pas oublier que l'atropine est loin d'être le seul mydriatique connu.

ECGONINE ET SES DÉRIVÉS

On a extrait des feuilles d'*erytroxylum coca* un certain nombre d'alcaloïdes, dont le plus connu et aussi le plus important est la cocaïne. Ces différentes bases ont une constitution chimique analogue. Si on les décompose par les agents d'hydratation, on trouve

constamment, parmi les produits de dédoublement, un même composé, l'ecgonine.

L'ecgonine est cristallisée et fond à 198° ; elle est facilement soluble dans l'eau, moins soluble dans l'alcool.

Constitution de l'ecgonine. — Sa formule brute est $C^9H^{15}AzO^3$. C'est une base : elle se combine aux acides, au bichlorure de platine, au chlorure d'or. C'est un alcool : elle réagit sur les anhydrides d'acides avec production de véritables éthers, que les alcalis saponifient en régénérant la base et l'acide. Enfin, c'est un acide, car ces éthers peuvent eux-mêmes se combiner aux alcools pour donner une autre série d'éthers : par exemple, en combinant d'abord l'ecgonine avec l'anhydride benzoïque, puis la benzoylecgonine ainsi obtenue avec l'alcool méthylique on obtient la benzoyméthylecgonine (1) ; de plus, l'éther méthylique a pu être transformé en amide, et ce dernier en nitrile. Il est donc hors de doute que l'ecgonine est un acide alcool, et nous pouvons dès maintenant écrire sa formule : $C^7H^{11}Az(OH)(CO^2H)$.

L'ecgonine donne avec l'iodure de méthyle un iodure d'ammonium quaternaire ; c'est donc une base tertiaire.

Si on la distille avec un mélange de chaux et de poudre de zinc, on obtient : 1° de la méthylamine ; 2° diverses bases pyridiques ou hydropyridiques, notamment la 2-éthylpyridine (2) ; 3° un composé aldéhydique analogue au tropilène.

Chauffée avec PCl^5, elle perd une molécule d'eau ; le composé qui a pris naissance est l'anhydroecgonine $C^9H^{13}AzO^2$.

L'anhydroecgonine ne possède pas de fonction alcoolique ; mais elle est encore base tertiaire et acide. Elle fixe 2 atomes de brome en donnant un produit d'addition stable ; elle fixe de même les hydracides, et il suffit de chauffer l'ecgonine avec une solution saturée de HBr pour obtenir le bromhydrate d'hydrobromure d'anhydroecgonine $C^9H^{14}AzO^2Br.HBr$ (3).

Oxydée par le permanganate en solution alcaline, elle fixe 2 oxhydryles en donnant le glycol $C^9H^{13}AzO^2(OH)^2$, dont les deux fonctions alcooliques ont pu être éthérifiées.

(1) Merck, *Berichte*, *18*, p. 2952.
(2) Ladenburg, *Berichte*, *22*, p. 1126.
(3) Einhorn, *Berichte*, *23*, p. 2888.

D'après ces réactions, l'anhydroecgonine doit être à l'ecgonine ce que la tropidine est à la tropine, et on peut attribuer immédiatement à l'ecgonine un groupement $\left(> COH - CH < \right)$, et à l'anhydroecgonine un groupement $\left(> C = C < \right)$.

L'anhydroecgonine, chauffée avec HCl à 180°, se décompose en acide carbonique et une base $C^8H^{13}Az$; cette base est identique à la tropidine, produit de déshydratation de la tropine.

$$\underset{\textit{Anhydroecgonine}}{C^9H^{13}AzO^2} = CO^2 + \underset{\textit{Tropidine}}{C^8H^{13}Az.}$$

Donc l'anhydroecgonine est l'acide tropidine-carbonique (1) ; par suite, l'ecgonine ne peut être que l'acide tropine-carbonique.

Soient donc, pour l'anhydroecgonine et l'ecgonine, les formules de constitution suivantes, qui concordent avec tous les faits précédents :

```
        CH                        CH
  CH²╱  |  ╲CH²            CH²╱  |  ╲CH²
    | CHOH |                 |  CH  |
    |   |  |                 |  ||  |
    | CH²  |                 |  CH  |
CH³Az╲  |  ╱CH²        CH³Az╲  |  ╱CH²
        C—CO²H                  C — CO²H
```

Ecgonine (2) *Anhydroecgonine*

Abstraction faite de la position du carboxyle, ces formules de constitution sont établies par ce qui précède ; il nous reste à démontrer que le carboxyle occupe réellement la place que nous lui avons attribuée.

Si on traite l'iodométhylate de l'éther méthylique de l'anhydroecgonine par l'oxyde d'argent humide, et la solution obtenue par HCl, on obtient le chlorhydrate de l'acide paracarbonique de la dihydrobenzyldiméthylamine.

(1) Einhorn, *Berichte*, 23, p. 1339.

(2) Nous choisissons arbitrairement l'une des deux formules possibles de la tropine pour en faire dériver celle de l'ecgonine. (Voir la constitution de la tropine.)

$$\begin{array}{c} CH \\ CH^2 \quad CH \quad CH^2 \\ CH \\ Cl\,(CH^3)^2\,Az \quad\quad CH^2 \\ C - CO^2CH^3 \end{array} = \begin{array}{c} CH \\ CH^2 \quad CH \quad CH^2 \\ CH \\ (CH^3)^2\,Az \quad\quad CH \\ H \quad Cl \quad C - CO^2H \end{array}$$

c'est-à-dire

$$\begin{array}{c} (CH^3)^2\,Az - CH^2 - CH \\ H \quad Cl \quad\quad CH \quad\quad CH^2 \\ CH \quad\quad CH \\ C - CO^2H \end{array}$$

Cet acide, chauffé avec de la lessive de soude, se dédouble en diméthylamine et acide paraméthylène-hydrobenzoïque.

$$\begin{array}{c} (CH^3)^2\,Az - CH^2 - CH \\ CH \quad\quad CH^2 \\ CH \quad\quad CH \\ C - CO^2H \end{array} = AzH\,(CH^3)^2 + \begin{array}{c} CH^2 = C \\ CH \quad\quad CH^2 \\ CH \quad\quad CH \\ C - CO^2H \end{array}$$

L'acide paraméthylène hydrobenzoïque fixe aisément une molécule de brome, en donnant un composé cristallisé. Chauffé en tubes scellés à 100° pendant trois heures avec HBr en solution acétique, il donne un hydrobromure, qui perd 2HBr sous l'influence de la soude étendue, et il se forme de l'acide paratoluique.

$$\begin{array}{c} C = CH^2 \\ CH \quad\quad CH^2 \\ CH \quad\quad CH \\ C - CO^2H \end{array} \qquad \begin{array}{c} CBr - CH^3 \\ CH \quad\quad CH^2 \\ CH \quad\quad CHBr \\ CH - CO^2H \end{array} \qquad \begin{array}{c} C - CH^3 \\ CH \quad\quad CH \\ CH \quad\quad CH \\ C - CO^2H \end{array}$$

Acide paraméthylène hydrobenzoïque — *Dihydrobromure* — *Acide paratoluique*

Enfin, ce même dérivé bromé est transformé en acide térephthalique par le permanganate de potasse en solution alcaline.

Ces faits montrent avec certitude que le carboxyle occupe bien la place que nous lui avons donnée dans les formules de constitution de l'anhydroecgonine et de l'ecgonine (1).

La molécule d'ecgonine se présente ainsi comme une association d'acide méthyl-oxy-pipérid.-carbonique et d'acide hexahydrométaoxybenzoïque, et celle d'anhydroecgonine comme une association d'acide méthyltétrahydropyrid.-carbonique et d'acide tétrahydrobenzoïque.

— Lorsqu'on oxyde l'ecgonine par l'acide chromique, outre l'acide tropinique, on observe la formation d'un autre acide, l'acide ecgonique $C^7H^{11}AzO^3$, dont la constitution est encore inconnue. Si on emploie le permanganate de potasse, au lieu de l'acide chromique, on obtient un acide dont la formule brute $C^8H^{13}AzO^3$ diffère de celle de l'ecgonine $C^9H^{15}AzO^3$ par CH^2 en moins. Ce composé, qui a reçu le nom impropre d'acide cocayloxyacétique, est une base secondaire, qui donne un dérivé nitrosé avec l'acide azoteux, et qui, traitée par l'iodure de méthyle et la potasse, régénère l'ecgonine. Donc, dans l'oxydation de l'ecgonine par le permanganate, le groupement $AzCH^3$ a été changé en groupement AzH ; l'acide cocayloxyacétique est ainsi à l'ecgonine ce que la tropigénine est à la tropine : c'est la norecgonine, et sa formule de constitution est la suivante :

```
           CH
    CH²/  |  \CH²
       |  CH² |
       |  |   |
       | CHOH |
   HAz\   |  /CH²
           C — CO²H
```

Norecgonine ou acide cocayloxyacétique (2)

— Les formules que nous avons établies pour l'ecgonine et pour l'anhydroecgonine permettent de concevoir non seulement la formation, en partant de l'ecgonine, de divers composés, comme l'acide tropinique, que donne aussi la tropine, mais encore les curieuses propriétés du bromure d'anhydroecgonine (3).

(1) Einhorn, *Berichte*, *26*, p. 324.
(2) Einhorn, *Berichte* (*1893*), p. 1482.
(3) Einhorn, *Berichte*, *23*, p. 2870.

1° Lorsqu'on traite par un excès de brome le chlorhydrate d'anhydroecgonine en solution acétique, on obtient des cristaux rouges de perbromure de bromhydrate de dibromure d'anhydroecgonine.

CH
CH^2 CHBr CH^2
CHBr
$HBr.Br^2 (CH^3) Az$ CH^2
$C - CO^2H$

L'eau bouillante fait perdre à ce corps les deux atomes de brome en excès et le transforme en bromhydrate de dibromure d'anhydroecgonine.

Ce dernier perd de l'acide bromhydrique sous l'influence du carbonate de potasse en solution aqueuse ; le produit monobromé qui prend naissance diffère du dibromure d'anhydroecgonine par les éléments de l'acide bromhydrique, et possède les caractères des lactones ; il doit avoir pour constitution

CH
CH^2 CHBr CH^2
CH
$(CH^3)^2 Az$ O CH^2
C
CO

c'est-à-dire

CH
$AzCH^3$ CH^2 CHBr
CH^2
CH^2 CH
C—CO O

La lactone est décomposée par la chaleur en acide carbonique et un nouveau composé bromé, qui ne diffère du précédent que par les éléments de l'acide carbonique, et qui doit être une bromotropidine possédant la formule de constitution

CH
CH^2 CH^2 CHBr
CH^2
CH^3Az CH
C

c'est-à-dire

CH
CH^2 CHBr CH^2
CH
CH^3Az CH^2
C

Ce nouveau corps enfin, en perdant à son tour une molécule d'acide bromhydrique, donne un composé à deux atomes d'H de moins que la tropidine, et qui doit avoir pour constitution

C
CH^2 — CH
CH^2
CH^2
CH^3Az — CH
C

c'est-à-dire

C
CH^2 — CH^2
CH
CH
CH^3Az — CH^2
C

2° Si on décompose le bromhydrate de dibromure d'anhydroecgonine par une solution chaude de carbonate de soude, le dédoublement est totalement différent ; il se forme de l'acide carbonique, de la méthylamine et de l'aldéhyde dihydrobenzoïque.

On explique cette réaction en admettant, comme nous en avons déjà vu des exemples, que l'association des deux anneaux hydroaromatique et hydropyridique se dissout ; la chaîne hydropyridique s'ouvre, la chaîne hydroaromatique persiste. Voici la suite des transformations :

CH
CH^2 — CH^2
$CHBr$
$CHBr$
CH^3Az — CH^2
$C — CO^2H$

=

CH
CH — CH^2
$CHBr$
$CHBr$
CH^3Az — CH^2
$CH — CO^2H$

c'est-à-dire

$CH^3Az = CH — CH$
$CHBr$ — CH^2
$CHBr$ — CH^2
CH
CO^2H

$CH — CH = CH^3Az$
$CHBr$ — CH^2
$CHBr$ — CH^2
$CH — CO^2H$

$+ H^2O = CO^2 + AzH^2CH^3 + 2HBr +$

$CHO — C$
CH — CH^2
CH — CH^2
CH

Dihydrobenzaldéhyde

La dihydrobenzaldéhyde, qui a pu être transformée en oxime, fixe soit deux atomes, soit quatre atomes de brome, pour former soit un dibromure, soit un tétrabromure.

— Les nombreux faits que nous venons de parcourir confirment les formules de constitution de l'anhydroecgonine et de l'ecgonine que nous avons adoptées ; nous les écrirons de nouveau côte à côte.

Ecgonine	Anhydroecgonine
CH	CH
CH^2 / | \ CH^2	CH^2 / | \ CH^2
| $CHOH$ |	| CH |
| CH^2 |	| $\Vert$ CH |
CH^3Az \ | / CH^2	CH^3Az \ | / CH^2
$C — CO^2H$	$C — CO^2H$
Ecgonine	*Anhydroecgonine*

Isomères optiques de l'ecgonine. — La formule de constitution de l'ecgonine renferme trois atomes de carbone asymétrique, l'ecgonine doit donc avoir le pouvoir rotatoire. Effectivement, l'ecgonine et tous ses dérivés sont actifs.

La base naturelle est lévogyre ; si on la chauffe avec une solution concentrée de potasse pendant vingt-quatre heures, on la transforme quantitativement en une base isomérique, possédant le pouvoir rotatoire à droite, mais donnant des sels différents de ceux de l'ecgonine naturelle.

L'ecgonine droite donne la même anhydroecgonine que l'ecgonine naturelle. Il est possible que l'une d'elles corresponde à la tropine, l'autre à la pseudotropine ; le passage de l'une à l'autre se ferait par une simple transposition moléculaire sous l'influence de l'alcali. Il est possible aussi que l'ecgonine droite et l'ecgonine gauche correspondent à la même tropine ; l'oxhydryle et le carboxyle doivent alors occuper des positions relatives différentes dans l'espace ; l'isomérie doit être d'ordre stéréochimique. — Dans la première hypothèse, on expliquerait la transformation en admettant d'abord une déshydratation, puis une fixation d'eau en sens inverse

$$(-CHOH-CH^2) = H^2O + (-CH{=}CH-) = (-CH^2-CHOH-).$$

Dans la seconde hypothèse, on se trouverait en présence d'une isomérie comparable à celle dont M. Em. Fischer a signalé de nombreux exemples dans ses belles recherches sur les matières

sucrées, recherches dans lesquelles ce savant a nettement montré la possibilité de passer avec certitude de certains isomères à d'autres par la seule action de la quinoléine à la température de 150°.

Éthers de l'ecgonine. — L'ecgonine étant un acide alcool pourra former trois séries d'éthers :

1° Dérivés acides $C^8H^{13}Az(O—CO—R)(CO^2H)$;

2° Dérivés alcooliques $C^8H^{13}Az(OH)(CO^2R)$

3° Dérivés acides éthérifiés $C^8H^{13}Az(O—CO—R)(CO^2R')$.

On a préparé des corps appartenant à chacune de ces trois séries.

Les dérivés acides s'obtiennent en faisant réagir sur l'ecgonine les chlorures d'acides ou les anhydrides d'acides ; ex. : cinnamylecgonine $C^8H^{13}Az(O—CO—CH=CH—C^6H^5)CO^2H$.

Les éthers alcooliques résultent du traitement de l'ecgonine par la potasse alcoolique et les iodures alcooliques ; exemple : ecgonine méthylique $C^8H^{13}Az(OH)(CO^2CH^3)$.

Les dérivés acides de l'ecgonine éthérifiés pourront être obtenus par deux méthodes différentes, suivant que l'on partira des éthers de la première ou des éthers de la seconde série. Dans le premier cas, on fait réagir un alcool sur un dérivé acide en présence de HCl ; par exemple : la cinnamylecgonine, l'alcool méthylique et HCl donnent la méthylcinnamylecgonine

$$C^8H^{13}Az(O—CO—CH=CH—C^6H^5)CO^2CH^3.$$

Dans le second cas, on traite un éther alcoolique par un anhydride d'acide ou par un chlorure d'acide ; par exemple, l'éthylecgonine donne, avec le chlorure de benzoyle, l'éthylbenzoylecgonine (cocaéthyline) $C^8H^{13}Az(O—CO—C^6H^5)(CO^2C^2H^5)$.

Ces réactions se font tant avec l'ecgonine droite qu'avec l'ecgonine naturelle ; elles constituent autant de synthèses partielles d'alcaloïdes, parmi lesquels nous allons voir que quelques-uns existent dans les feuilles de coca.

ALCALOIDES DE LA COCA

Abstraction faite de la benzoylpseudotropéine, qui est un dérivé de la tropine, les alcaloïdes qu'on a découverts dans les feuilles de coca sont des dérivés méthyliques de l'ecgonine ([1]).

Quand on fait bouillir le mélange brut de ces alcaloïdes avec HCl, il y a mise en liberté d'alcool méthylique, d'ecgonine et de plusieurs acides, dont voici les principaux : acides benzoïque, cinnamique, isocinnamique, cocaïque, homococaïque, homoïsococaïque, et plusieurs autres polymères de l'acide cinnamique, que M. Liebermann a appelés acides truxilliques (du nom d'une variété de coca, *truxillo*, qui en renferme une notable proportion).

Les trois éléments : alcool méthylique, ecgonine, acide aromatique, se trouvent combinés dans la plante, et on a pu isoler un certain nombre de ces combinaisons à l'état de pureté. La plus abondante est la méthylbenzoylecgonine ou cocaïne. Les autres alcaloïdes ont reçu des noms divers : isococaïne ou cocaïne droite, cinnamylcocaïne, cocamine, isococamine, homococamine, homoisococamine, etc.

La cocaïne, ainsi que l'a montré le premier l'éminent laryngologiste le Dr Coupard ([2]), jouit de la merveilleuse propriété d'agir comme anesthésique local ; par l'emploi de la solution aqueuse de chlorhydrate de cocaïne en injections hypodermiques on supprime, dans toutes les opérations chirurgicales de peu d'importance, les dangers de l'anesthésie générale au chloroforme. Ces propriétés n'appartiennent d'ailleurs pas exclusivement à la cocaïne ordinaire ; on les retrouve dans la cocaïne droite, et aussi dans quelques autres dérivés de l'ecgonine, naturels ou artificiels, notamment l'éthylbenzoylecgonine ou cocaéthyline.

La séparation de la cocaïne d'avec les bases qui l'accompagnent

([1]) On a cru longtemps que l'hygrine était un alcaloïde de la coca ; il est reconnu aujourd'hui que cette base provenait des dissolvants employés pour l'extraction (Hesse). Sa constitution est du reste encore inconnue.

([2]) *Comptes rendus et Mémoires de la Société de biologie* (22 novembre 1880). — *Tribune médicale*, n° 732 (octobre 1881).

dans la coca est longue et pénible. L'industrie transforme aujourd'hui en cocaïne la totalité de l'ecgonine que renferme la coca, faisant ainsi produire à la plante beaucoup plus de cocaïne qu'elle n'en contient naturellement.

Dédoublement, synthèse partielle, préparation, constitution de la cocaine. — La cocaïne, chauffée avec HCl, se dédouble en alcool méthylique, acide benzoïque et ecgonine.

Ces trois produits de dédoublement, combinés de nouveau par l'une des méthodes que nous avons indiquées pour la préparation des éthers de l'ecgonine, régénèrent la cocaïne, qui se trouve ainsi reproduite par synthèse partielle.

La préparation industrielle de la cocaïne n'est autre que sa synthèse partielle. L'ecgonine provenant du dédoublement du mélange brut des alcaloïdes de la coca est chauffée en solution méthylique dans un courant de gaz HCl sec ; la méthylecgonine ainsi obtenue $C^8H^{13}Az\,(OH)\,(CO^2CH^3)$, réagissant ensuite sur le chlorure de benzoyle, donne la méthylbenzoylecgonine ou cocaïne.

$$C^8H^{13}Az\,(O - CO - C^6H^5)\,(CO^2CH^3)$$

Étant donné le dédoublement de la cocaïne en alcool méthylique, acide benzoïque et ecgonine, étant donnée sa reproduction à l'aide de ces trois éléments, étant donnée, enfin, la structure de l'ecgonine, la formule de constitution de la cocaïne ne peut être que la suivante :

$$\begin{array}{ccccc}
 & & CH & & \\
CH^2 & / & | & \backslash & CH^2 \\
 & | & CH - O & | & - CO - C^6H^5 \\
 & | & CH^2 & | & \\
CH^3Az & \backslash & | & / & CH^2 \\
 & & C & - & CO^2CH^3
\end{array}$$

Cocaïne

Elle concorde avec toutes les propriétés de cet alcaloïde ; elle permet notamment d'expliquer, comme nous allons le voir, une réaction très simple de la cocaïne, découverte par M. Ferreira de Silva [1].

[1] *Comptes rendus*, *111*, 148.

Réactions de la cocaine. — Quand on évapore au bain-marie une solution de cocaïne ou d'un de ses sels dans de l'acide nitrique fumant, et qu'on reprend ensuite le résidu sec par une petite quantité de potasse alcoolique, ou encore quand on traite simplement ce même résidu par la potasse alcoolique (1), il se développe une odeur agréable, due à la production de benzoate d'éthyle (2). La cocaïne, en effet, étant un éther benzoïque, est saponifiée, et l'acide benzoïque éthérifie l'alcool employé dans la réaction. — Nous devons ajouter que cette propriété n'est point caractéristique de la cocaïne ; tous les alcaloïdes susceptibles de se dédoubler, sous diverses influences, avec mise en liberté d'acide benzoïque, peuvent donner plus ou moins facilement une réaction analogue.

La cocaïne fournit avec l'iodure de potassium ioduré un précipité d'un beau rouge.

Le chlorure d'or et l'acide picrique donnent avec la cocaïne des précipités cristallins, dont la forme, examinée au microscope, peut rendre d'utiles services dans une recherche toxicologique (3).

ESSAI DE SYNTHÈSE DES ALCALOÏDES DES SOLANÉES ET DE LA FEUILLE DE COCA

Les principaux alcaloïdes des solanées sont des éthers de la tropine; ceux de la feuille de coca sont des éthers de l'ecgonine. Nous savons qu'on peut, en éthérifiant ces deux bases, obtenir à volonté des alcaloïdes par synthèse partielle. La synthèse totale revient donc à la reproduction de la tropine et de l'ecgonine en partant des éléments.

Par quelle voie pourra-t-on réaliser l'association du noyau pyridique et du noyau aromatique, association qui, comme on sait, caractérise ces substances?

Le problème est assurément difficile, mais non insoluble : je

(1) Patein, *Journal Pharm. Chim.* (1891).
(2) Béhal, *Bull. Soc. chim.*, 4.
(3) Sonnié-Moret, *Journal Pharm. Chim.* (1892).

n'en donnerai pour preuve que l'expérience suivante, qui est bien simple, mais aussi bien intéressante ; elle est due à M. Einhorn (1).

Si, sur l'acide paracarbonique de la dihydrobenzyldiméthylamine, on fait réagir HCl en solution alcoolique, on obtient le chlorométhylate de l'éther méthylique de l'anhydroecgonine.

```
            CH                                   CH
   CH²/ |  \CH²                          CH²/ |  \CH²
     |  CH  |                              |  CH  |
     |  ||  |            + HCl =           |  ||  |
     |  CH  |                              |  CH  |
(CH³)²Az  | //CH                    (CH³)²Az  |  /CH²
          C — CO²CH³                          C — CO²CH³
   Corps aromatique                           |
                                              Cl

                                              CH
                                     CH²/ |  \CH²
                                       |  CH  |
                   =                   |  ||  |
                                       |  CH  |
                              Cl(CH³)²Az\ |  /CH²
                                          C — CO²CH³
                                   Corps aromat. pyrid.
```

Ainsi, nous partons d'un corps aromatique avec une chaîne latérale à 1 atome de carbone, portant elle-même un résidu d'ammoniaque $(-CH^2-Az(CH^3)^2)$, et nous arrivons à un composé à noyau mixte aromatique-pyridique.

Il me semble qu'il est permis de fonder quelques espérances sur cette réaction. Examinée de plus près, elle donnera peut-être la clef de la synthèse totale de la tropine et de l'ecgonine, par suite des alcaloïdes des solanées et de la feuille de coca.

(1) Einhorn, *Berichte*, 23, p. 1339.

CHAPITRE V

COMPOSÉS DIHYDROPYRIDIQUES

Les composés dihydropyridiques renferment deux atomes d'H de plus que les composés pyridiques. Suivant la place occupée par les deux doubles liaisons dans le noyau, suivant la nature et le nombre des atomes ou groupes d'atomes substituants, les isomères possibles seront nombreux. Notre nomenclature (voir chap. Ier) permettra de les nommer tous sans difficulté. Exemple :

```
         CH                                  CHBr
  ClC ⁄ 4 ⟍ C — C³H⁷              C²H⁵ — C ⁄ 4 ⟍ CO
     ‖5    3|                              ‖5   3|
     |6    2|                              |6   2|
  CH ⟍ 1 ⁄ CH²                    C²H⁵ — C ⟍ 1 ⁄⁄ C — CH³
        Az — CO — C⁶H⁵                       Az
```

1-benzoyl. 3-propyl. 5-chloro. 1.2-dihydropyridine — *2-méthyl. 5.6-diéthyl. 4-bromo. 3-céto. 3.4-dihydropyridine*

Formation. — En exposant les synthèses générales du noyau pyridique, nous avons vu que la réaction de Hantsch engendrait d'abord des dérivés dihydropyridiques. Si l'on chauffe, par exemple, un mélange d'éther acétylacétique, d'aldéhyde œnanthylique et d'ammoniaque, on obtient le dihydrodiméthylhexyldicarbonate d'éthyle.

$$\begin{array}{ccc} & C^6H^{13} & \\ & | & \\ & CHO & \\ CO^2C^2H^5{-}CH^2 & & CH^2{-}CO^2C^2H^5 \\ | & & | \\ CH^3{-}CO & & CO{-}CH^3 \\ & AzH^3 & \end{array} = 3H^2O + \begin{array}{ccc} & C^6H^{13} & \\ & | & \\ & CH & \\ CO^2C^2H^5{-}C & & C{-}CO^2C^2H^5 \\ \| & & \| \\ CH^3{-}C & & C{-}CH^3 \\ & AzH & \end{array}$$

La réaction est très générale; elle se fait avec toutes les aldéhydes, grasses ou aromatiques. L'hexaméthylène tétramine $Az^4\ (CH^2)^6$ se comporte comme un mélange de formaldéhyde et d'ammoniaque. — Les composés dihydropyridiques ainsi obtenus ne donnent pas de dérivés nitrosés avec l'acide azoteux; ils ne réagissent pas davantage sur les chlorures d'acides, et ne fixent pas l'iodure de méthyle. Ils doivent cependant renfermer le groupement AzH, car, si l'on fait réagir sur un mélange d'acétaldéhyde et d'éther acétylacétique la méthylamine en présence d'acide sulfurique concentré, on obtient un dérivé tétraméthylé, dans lequel le quatrième méthyle ne peut évidemment être fixé qu'à l'azote. De plus, si, dans la condensation, un atome d'H de l'éther acétylacétique devait rester inattaqué, l'hydrogène du groupe CHO devrait s'éliminer à l'état d'eau avec un oxhydryle de l'éther acétylacétique pour lequel on adopterait la formule

$$CH^3 - COH = CH - CO^2C^2H^5$$

tautomérique de la formule $CH^3 - CO - CH^2 - CO^2C^2H^5$; mais alors il faudrait supposer dans l'anneau pyridique l'existence d'une liaison entre deux carbones en position méta. Il faut donc admettre que l'élimination des trois molécules d'eau nécessaire à la condensation se fait de la façon suivante :

$$\begin{array}{ccc} & R - CHO & \\ CO^2C^2H^5 - CH^2 & & CH^2 - CO^2C^2H^5 \\ | & & \\ CH^3 - CO & & CO - CH^3 \\ & AzH\,H^2 & \end{array}$$

Il suit de là que ces composés dihydropyridiques possèdent bien la constitution que nous leur attribuons.

Dans la réaction de Hantsch, on peut remplacer l'éther acétylacétique par l'éther imidoacétylacétique

$$CH^3 - \underset{\underset{AzH}{\|}}{C} - CH^2 - CO^2C^2H^5,$$

à la condition d'opérer en présence d'acide sulfurique, qui s'empare des deux molécules d'ammoniaque formées.

On peut même remplacer une des deux molécules d'éther acétylacétique par une molécule d'aldéhyde :

$$\begin{array}{ccc} & R - CHO & \\ CH^3 & & CH^2 - CO^2C^2H^5 \\ | & & | \\ CHO & & CO - CH^3 \\ & AzH^3 & \end{array} = 3H^2O + \begin{array}{ccc} & CH - R & \\ CH & & C - CO^2C^2H^5 \\ \| & & \| \\ CH & & C - CH^3 \\ & AzH & \end{array}$$

Tous ces éthers d'acide dihydropyridiques peuvent être saponifiés par HCl et donner ensuite les bases dihydropyridiques par perte d'acide carbonique. On a préparé ainsi, par exemple, la dihydrotriméthylpyridine symétrique $C^8H^{13}Az$ (1).

— Hoffmann, en chauffant avec de la potasse et un peu d'eau les iodures de pyridinium quaternaires, obtint des substances possédant la composition de bases dihydropyridiques.

— Dans ces derniers temps, M. H. Decker (2), en chauffant avec une lessive alcaline les mêmes iodures quaternaires, a constaté la formation simultanée de 2-oxypyridines et de dihydropyridines. (Voir chap. II.) Cette réaction, qui est générale, donnera probablement la clef de la formation des bases d'Hoffmann ; elle est encore à l'étude.

— Dans quelques circonstances particulières il se forme encore des composés dihydropyridiques.

On obtient une dihydropyridine C^5H^7Az quand on réduit la 3-bromopyridine par le zinc et HCl.

MM. Gauthier et Mourgues ont retiré de l'huile de foie de morue une base qui est une dihydrolutidine $C^5H^5Az(CH^3)^2$.

(1) *Annales de Liebig*, *215*, 45.
(2) *Berichte* (1892), 444.

En chauffant longtemps la nicotine avec du sélénium, MM. Cahours et Etard ont préparé une dihydropropylpyridine ; ils ont retrouvé le même corps parmi les produits de la putréfaction de la chair de poisson.

Propriétés. — Les bases dihydropyridiques sont, en général, liquides et bouillent sans décomposition. Elles sont fortement alcalines. Elles réduisent le nitrate d'argent ; les acides dihydropyridinodicarboniques obtenus dans la réaction de Hantsch donnent par oxydation les acides pyridinocarboniques correspondants ; le permanganate de potasse détruit, en outre les chaînes, latérales, qu'il remplace par des carboxyles.

L'étude des composés dihydropyridiques présente de grandes difficultés ; c'est ce qui explique pourquoi elle est encore si incomplète.

CHAPITRE VI

COMPOSÉS PHÉNYLPYRIDIQUES ET PHÉNYLHYDROPYRIDIQUES

Si, dans le noyau pyridique, on remplace un ou plusieurs atomes d'H par un ou plusieurs résidus aromatiques, les produits de substitution obtenus sont moins basiques que si la substitution était faite avec un résidu gras. Ceci était à prévoir; on sait que les amines aromatiques sont moins basiques que les amines grasses, et, si la diphénylamine donne encore des sels, dissociables par l'eau, il est vrai, la triphénylamine ne se combine plus aux acides. Le noyau aromatique fortement négatif contre-balance jusqu'à un certain point le caractère positif de l'ammoniaque ou du noyau pyridique.

La nomenclature de ces composés est la même que celle des dérivés de la pyridine dans lesquels les groupes substituants sont des radicaux alcooliques; on dira phénylpyridine, xylylpyridine, ditolylpyridine, phényldihydropyridine, etc...

Les cas d'isomérie pourront être plus nombreux; ils dépendront de la position des groupes aromatiques, et aussi du nombre et de la nature des substitutions dans ces derniers. Les trois phénylpyridines les plus simples $C^5AzH^4.C^6H^5$, c'est-à-dire les trois isomères 2, 3, 4, sont les mieux connus de tous ces composés.

FORMATION. — Quand on traite par le chlorure de benzylidène le pyrrhol en présence d'éthylate de sodium, on obtient la 3-phénylpyridine (1).

CH═CH, CH═CH, AzH (cycle) $+ C^6H^5—CHCl^2 = 2HCl +$ CH, CH, C — C^6H^5, CH, CH, Az (cycle; positions 1 à 6)

Pyrrhol — *Chlorure de benzylidène* — *3-phénylpyridine*

— Si l'on soumet à l'action de la chaleur les acides phénylpyridinocarboniques, ils perdent successivement une, deux, trois, etc., molécules de CO^2, et on obtient en dernière analyse les phénylpyridines; celles-ci, traitées par le sodium en solution alcoolique, fixent six atomes d'H, et donnent les phénylpipéridines.

Quant aux acides phénylpyridinocarboniques, ils sont obtenus par synthèse directe; voici les circonstances principales de leur formation :

1° La benzaldéhyde réagit sur l'éther acétylacétique en présence d'ammoniaque pour former l'hydrophényllutidine-dicarbonate d'éthyle; c'est un cas particulier de la réaction de Hantsch.

C^6H^5—CHO ; $CO^2C^2H^5$—CH^2—CO—CH^3 ; CH^2—$CO^2C^2H^5$ | CO — CH^3 ; AzH^3 $=3H^2O+$ CH — C^6H^5, $CO^2C^2H^5$—C, C—$CO^2C^2H^5$, CH^3 — C, C — CH^3, AzH (cycle)

Cet éther peut perdre par oxydation deux atomes d'H et donner le composé phénylpyridique correspondant; celui-ci, oxydé à son tour par le permanganate, se transforme en acide phénylpyridine tétracarbonique :

(1) CIAMICIAN et SILBER, *Berichte* (1887), *20*, 192.

$$
\begin{array}{ccc}
 & C - C^6H^5 & \\
CO^2H - C & & C - CO^2H \\
CO^2H - C & & C - CO^2H \\
 & Az &
\end{array}
$$

2° On obtient un acide diphényldihydropyridinocarbonique quand on traite à froid l'acide diphénacylacétique par l'ammoniaque alcoolique (1).

$$
\begin{array}{ccc}
 & CH - CO^2AzH^4 & \\
CH^2 & & CH^2 \\
C^6H^5 - CO & & CO - C^6H^5 \\
 & AzH^3 &
\end{array}
= 2H^2O +
\begin{array}{ccc}
 & CH - CO^2AzH^4 & \\
CH & & CH \\
C^6H^5 - C & & C - C^6H^5 \\
 & AzH &
\end{array}
$$

Si la réaction est faite à chaud, le composé qui se forme perd de l'hydrogène, et on observe la production simultanée de l'acide diphénylpyridinocarbonique et de l'acide diphénylpipéridinocarbonique correspondant.

L'acide diphénacylmalonique $(C^6H^5—CO—CH^2)^2C(CO^2H)^2$ donne les mêmes corps, grâce à la facilité avec laquelle tous les dérivés maloniques se transforment en dérivés acétiques par perte d'une molécule de CO^2.

3° Les naphthoquinoléines sont transformées par l'oxydation en acides phénylpyridinodicarboniques possédant le même nombre d'atomes de carbone ; il y a ouverture d'une des chaînes benzéniques.

Az → CO^2H CO^2H Az

α naphthoquinoléine — *Acide phénylpyrid. dicarb. α*

(1) Paal et Strassed, *Berichte*, 20, 2760.

β napthoquinoléine → *Acide phénylpyrid. dicarb. β*

Propriétés. — Nous savons déjà que les phénylpyridines sont moins basiques que les pyridines substituées par des radicaux alcooliques ; elles donnent cependant des combinaisons avec le bichlorure de platine.

Quand on oxyde les phénylpyridines par le permanganate de potasse, les noyaux aromatiques sont brûlés et on obtient les acides pyridinocarboniques correspondants. La 2-phénylpyridine donne ainsi l'acide picolique, la 3-phénylpyridine donne l'acide nicotique, et la 4-phénylpyridine donne l'acide isonicotique. Les formules de constitution de ces trois phénylpyridines sont établies par synthèse; celles des trois acides pyridinocarboniques en découlent immédiatement, et on sait tout le parti qu'en a tiré M. Skraup pour fixer la position des groupes substituants dans le noyau pyridique.

Les acides phénylpyridinocarboniques ne sont presque plus basiques; les sels qu'ils forment avec les acides sont le plus souvent instables. Ceux qui possèdent un groupe CO^2H en position ortho par rapport à l'azote sont, comme les acides pyridino-2-carboniques ordinaires, colorés en jaune ou en rouge par le sulfate ferreux. L'action de la chaleur, surtout en présence de chaux sodée, leur fait perdre de l'acide carbonique, jusqu'à ce qu'on obtienne les phénylpyridines libres. L'acide phénylpyridinodicarbonique qui provient de l'oxydation de l'α naphthoquinoléine, distillé avec de la chaux, donne, à côté de la 2-phénylpyridine, l'acétone correspondante

$$\begin{array}{l} C^5H^3Az \\ | \quad \diagdown \\ CO—C^6H^4 \end{array}$$

CHAPITRE VII

BIPYRIDYLES ET HYDROBIPYRIDYLES

Ces composés résultent de la soudure de deux noyaux pyridiques.

Prenons le cas le plus simple, celui de deux molécules de pyridine ordinaire se soudant pour donner un bipyridyle. Soit *a* l'un des noyaux, *b* l'autre noyau. Il est facile de voir que la réunion, avec élimination de deux atomes d'H, pourra se faire de six façons différentes : *a*2.*b*2 ; *a*2.*b*3 ; *a*2.*b*4 ; *a*3.*b*3 ; *a*3.*b*4 ; *a*4.*b*4. Dans ce cas particulièrement simple, il pourra donc exister six bipyridyles isomériques.

Dans tous les autres cas, le nombre d'isomères peut être plus ou moins grand, suivant la situation relative et la nature des groupes substituants, et aussi suivant la place occupée par les doubles liaisons dans les dérivés d'addition.

On les nommera facilement en désignant par *a* et *b* les deux noyaux, et en faisant précéder le mot bipyridyle des deux chiffres représentant les atomes de carbone qui réunissent les deux noyaux ; exemple :

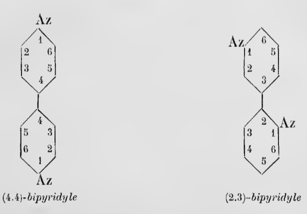
4, 5, 3, *a*, 6, 2, 1, CH^3, Az — Cl, 4, 5, 3, *b*, 6, 2, 1, Az

a6-méthyl—b4-chloro—(2.5)*-bipyridyle*

4, $CO^2C^2H^5$, 5, 3, *a*, 6, 2, 1, Az — 4, 5, 3, *b*, 6, 2, $CO^2C^2H^5$, 1, Az

(2.4)-*bipyridyle—a*3.*b*.2*-dicarb. d'éthyle*

Les bipyridyles les plus simples seront désignés sans confusion possible par les deux chiffres représentant les deux atomes de carbone par lesquels est faite la soudure ; exemple :



(4.4)-*bipyridyle* (2.3)-*bipyridyle*

De même que le biphényle $C^6H^5 — C^6H^5$ et ses dérivés se comportent comme des composés deux fois aromatiques, de même les bipyridyles et leurs dérivés possèdent deux fois les propriétés des corps pyridiques.

La détermination de la position relative des deux noyaux se fait par voie d'oxydation, qui détruit en général l'un d'eux.

Par exemple, soit l'un des 6 bipyridyles les plus simples, prévus par la théorie $C^5H^4Az.C^5H^4Az$. S'il donne à l'oxydation de l'acide picolique ou 2-pyridinocarbonique, on peut affirmer que l'un des deux noyaux, soit le noyau *b*, est relié à l'autre, soit le noyau *a*, par le carbone 2 de ce dernier. Si l'on obtient à la fois de l'acide picolique et de l'acide isonicotique ou 4-pyridinocarbonique, le noyau *a* sera uni au noyau *b* par le carbone 4 de ce dernier; de sorte que le composé en question sera le (2.4)-bipyridyle :

La méthode est tout à fait incertaine, lorsqu'il existe dans la

molécule des résidus carbonés, que l'oxydation change en carboxyles.

Formation. — La pyridine et ses homologues subissent une condensation spéciale sous l'influence du sodium métallique ; il s'élimine deux atomes d'H entre deux molécules de base, et les deux résidus pyridiques monovalents saturent réciproquement leurs valences libres en donnant un bipyridyle. — Dans cette réaction il peut arriver qu'il y ait en même temps réduction partielle, et formation simultanée de dérivés d'addition ; quand on chauffe, par exemple, la pyridine avec le sodium, on obtient à la fois le (4.4)-bipyridyle $C^5H^4Az.C^5H^4Az$, deux hydrobipyridyles $C^{10}H^{10}Az^2 = (C^5H^5Az)^2$, et un hexahydrobipyridyle isomérique avec la nicotine $C^{10}H^{14}Az^2$.

Le (2.2)-bipyridyle $C^5H^4Az.C^5H^4Az$ se forme, en même temps que la pyridine, dans la distillation du sel de cuivre de l'acide picolique, et le (3.3)-bipyridyle dans la distillation sèche de l'acide 3-pyridinosulfonique.

Un autre bipyridyle $C^{10}H^8Az^2$ prend naissance quand on fait passer des vapeurs de pyridine dans un tube de porcelaine chauffé au rouge.

Il se forme une tétrahydrobicollidine ($C^8H^{13}Az^2$) quand on chauffe longtemps avec HCl le dihydrocollidinedi-carbonate d'éthyle ; il y a d'abord, par saponification de l'éther et séparation d'acide carbonique, formation d'hydrocollidine, qui double sa molécule sous l'influence prolongée de la chaleur.

En traitant par la potasse alcoolique la 1-chloropipéridine, MM. Lellmann et Schwaderer ont obtenu un décahydrobipyridyle $C^{10}H^{18}Az^2$, qu'ils ont appelé bipipéridéine, et qui paraît être une base deux fois secondaire.

Les bipyridyles peuvent fixer l'hydrogène naissant et donner les hydrobipyridyles. Comme agents de réduction, on emploie soit le sodium et l'alcool absolu, soit l'étain et HCl, soit HI en présence du phosphore. On obtient, en général, un mélange d'hexahydrobipyridyles possédant encore des doubles liaisons, et de bipipéridyles où toutes les doubles liaisons ont été saturées. Dans le premier cas, le mode de distribution des atomes d'H dans la molécule n'est pas connu.

Les acides bipyridyl.-carboniques perdent de l'acide carbonique sous l'influence de la chaleur pour donner des bipyridyles. On ne connaît que des acides mono et dicarboniques ; ces derniers, chauffés, donnent d'abord les acides monocarboniques, et finalement les bipyridyles.

On prépare synthétiquement les acides bipyridyl.-dicarboniques en oxydant par le permanganate les phénanthrolines, obtenues elles-mêmes en chauffant avec de la glycérine et de l'acide sulfurique (réaction de Skraup) les métadiamibenzène et paradiamidobenzène ; par perte d'acide carbonique, ils donnent des bipyridyles.

Phénanthroline *Acide bipyridyl.-dicarb.* *2.3-bipyridyle*

Pseudophénanthroline *Acide bypyrid.-dicarb.* *3-3 bipyridyle*

La constitution de ces deux bipyridyles se trouve ainsi établie expérimentalement.

Propriétés. — Les bipyridyles ressemblent aux pyridines, qu'elles rappellent souvent par leur odeur particulière. Ces corps, solides ou liquides, distillent, quoique à température élevée, sans décomposition sous la pression normale ; ils se dissolvent dans

l'eau, l'alcool et l'éther. Ils sont fortement basiques et donnent avec les acides des sels stables ; ils présentent souvent deux fois les réactions des amines tertiaires.

Les hydrobipyridyles qui proviennent de la réduction des bipyridyles ont des propriétés physiques analogues à celles de ces derniers. Ils sont plus altérables, se colorent fréquemment au contact de l'air, sans doute par suite de phénomènes d'oxydation. Ce sont tantôt des bases tertiaires, tantôt des bases à la fois secondaires et tertiaires, suivant que la réduction a respecté les deux atomes ou un seul atome d'azote.

Les bipyridyles et les hydrobipyridyles donnent à l'oxydation de l'acide picolique, ou de l'acide nicotique, ou de l'acide isonicotique, quelquefois même deux de ces acides en même temps, suivant la situation relative qu'occupent l'un vis-à-vis de l'autre les deux noyaux.

Ces corps sont toxiques, quelquefois très dangereux.

Les acides bipyridyl.-carboniques rappellent de tous points les acides pyridinocarboniques. Comme ces derniers, ils peuvent se combiner aux acides et aux bases ; ils colorent le sulfate ferreux lorsqu'un carboxyle se trouve en position ortho par rapport à un atome d'azote ; ils perdent de l'acide carbonique sous l'influence de la chaleur.

La nicotine, alcaloïde volatil qui existe dans les feuilles de tabac, a été considérée jusqu'à ces derniers temps comme un hexahydrobipyridyle. Des recherches récentes tendent à faire abandonner définitivement cette manière de voir ; mais sa constitution est encore l'objet de vives discussions, notamment entre MM. Etard et Pinner. Nous croyons, avec M. Étard, que sa molécule peut être représentée par une association de deux noyaux pyridiques, analogue à celle de deux noyaux benzéniques donnant le naphthalène ; la nicotine ne serait pas ainsi un véritable hydrure de bipyridyle.

Quoi qu'il en soit, il est certain que cette base répond à la formule brute d'un hexahydrobipyridyle $C^{10}H^8Az^2H^6$; l'importance de la question nous engage à la traiter en détail à la suite des bipyridyles.

NICOTINE

Les différentes sortes de tabac renferment une base, la nicotine, qui s'y trouve combinée à l'acide malique. Pour l'extraire, M. Etard emploie le procédé suivant, qui est simple et tout à fait pratique :

On distille directement les jus de tabac provenant des manufactures en présence d'un excès de soude caustique ; la base est entraînée par la vapeur d'eau. La liqueur passée à la distillation est acidulée par HCl, qui transforme la nicotine en chlorhydrate ; on déplace celle-ci par un alcali, et on la purifie par distillation. Elle bout à 247°.

La nicotine est soluble dans l'eau ; elle dévie à gauche le plan de polarisation de la lumière ; c'est un poison violent.

Sa formule brute est $C^{10}H^{14}Az^2$. C'est une base énergique ; sa solution aqueuse possède une réaction fortement alcaline. Cette propriété est utilisée pour le dosage de la nicotine dans le tabac ; on met la base en liberté par un alcali, on distille, et, dans le liquide recueilli, la nicotine est titrée avec l'acide sulfurique.

La nicotine est une base biacide.

Sa vapeur, passant dans un tube de porcelaine chauffé au rouge sombre, donne surtout de la 3-propylpyridine, à côté de très petites quantités d'autres bases pyridiques. On peut trouver dans la fumée de tabac toutes les bases de la série pyridique, depuis la pyridine jusqu'à la rubidine.

La nicotine est un corps facilement oxydable ; elle prend au contact de l'air une coloration brune. Les oxydants faibles la transforment en dérivés moins hydrogénés; en employant le ferricyanure de potassium en solution alcaline, MM. Cahours et Étard ont obtenu un composé, l'isodipyridine, ayant pour formule $C^{10}H^{10}Az^2$; avec l'oxyde de mercure à la température de 200°, M. Étard a obtenu un composé oxygéné, à poids moléculaire élevé, $C^{30}H^{27}Az^6O^2$, qu'il a appelé oxytrinicotine. Quand on traite la nicotine par l'eau oxygénée en présence de mousse de platine, il se forme une oxynicotine $C^{10}H^{14}Az^2O$, que HCl à 140° transforme

en un isomère, la pseudoisonicotine ; celle-ci perd une molécule d'eau à la distillation, en donnant une déhydronicotine $C^{10}H^{12}Az^2$. Les oxydants énergiques, comme le mélange chromique, l'acide nitrique, le permanganate de potasse, produisent constamment, avec la nicotine, de l'acide pyrid.—3-carbonique, qui, pour cette raison, est appelé acide nicotique.

Chauffée avec HI en présence du phosphore, la nicotine fixe deux atomes d'H en donnant une dihydronicotine ([1]). Liebrecht, en traitant la nicotine en solution alcoolique par le sodium, a préparé une hexahydronicotine $C^{10}H^{20}Az^2$.

La nicotine donne avec le brome un tétrabromure $C^{10}H^{14}Az^2Br^4$. Il se forme, quand on la chauffe avec du soufre, un composé $C^{20}H^{18}Az^4S$ ([2]), lequel, chauffé lui-même avec du cuivre, donne par réduction l'isodipyridine $C^{10}H^{10}Az^2$. L'action à chaud du sélénium sur la nicotine produit une hydrocollidine $C^8H^{13}Az$.

Constitution. — D'après sa composition centésimale et sa densité de vapeur, la nicotine répond à la formule $C^{10}H^{14}Az^2$. Elle donne de l'acide nicotique à l'oxydation ; elle possède donc un noyau pyridique avec une chaîne latérale carbonée en 3. Comme dans l'oxydation il ne se forme pas d'autre acide pyridino-carbonique que l'acide nicotique, on peut se demander si la nicotine n'est pas un hexahydro.(3.3)-bipyridyle ($C^5H^4Az.C^5H^4Az + H^6$). On connaît un hexahydro (3.3)-bipyridyle, qu'on a préparé par réduction du (3.3)-bipyridyle ; il est différent de la nicotine, et porte le nom de nicotidine. Si le (3.3)-bipipéridyle $C^{10}H^{20}Az^2$ était connu, comme un seul est théoriquement possible, on pourrait le comparer à l'hexahydronicotine de Liebrecht $C^{10}H^{20}Az^2$, et l'identité ou la non-identité des deux corps démontrerait que la nicotine est ou n'est pas un hexahydro-(3.3)-bipyridyle. Mais, disons-le de suite, quelques travaux récents ont fait abandonner complètement l'hypothèse de la constitution bipyridylique de la nicotine.

— MM. Pinner et Wolffenstein ([2]), en traitant la nicotine par le brome dans des conditions spéciales, ont obtenu deux corps oxybromés, $C^{10}H^{10}Br^2Az^2O$ et $C^{10}H^8Br^2Az^2O^2$. Les bases non bromées

([1]) Etard, *Comptes rendus*, *97*, 1218.
([2]) *Berichte*, *26*, p. 2807.

correspondantes $C^{10}H^{12}Az^{2}O$ et $C^{10}H^{10}Az^{2}O^{2}$ diffèrent de la nicotine, la première ou cotinine par H^{2} en moins et O en plus, comme si CH^{2} était remplacé par CO, et la seconde ou ticonine par $2H^{2}$ en moins et 2O en plus, comme si 2 CH^{2} étaient remplacés par 2 CO.

La cotinine $C^{10}H^{12}Az^{2}O$ se forme, à côté de la nicotine, dans la réduction de la dibromocotinine $C^{10}H^{10}Br^{2}Az^{2}O$ par la poudre de zinc et HCl. Cette base, sans action sur la phénylhydrazine et sur l'hydroxylamine, est inattaquable par la baryte caustique et par HCL fumant à 150°. Au contraire, la dibromocotinine, chauffée avec HCl, donne, entre autres produits, de la monobromocotinine $C^{10}H^{11}BrAz^{2}O$, et une base non bromée, l'apocotinine $C^{9}H^{9}AzO^{3}$; la baryte caustique la décompose facilement, et on trouve de la méthylamine, HBr, et de l'acide oxalique parmi les produits de décomposition ([1]).

La ticonine $C^{10}H^{10}Az^{2}O^{2}$ n'a pas encore été isolée à l'état de pureté. La dibromocotinine $C^{10}H^{8}Br^{2}Az^{2}O^{2}$ donne par réduction une monobromoticonine $C^{10}H^{9}BrAz^{2}O^{2}$; si la réduction est faite à chaud, il se forme de la méthylamine et un acide encore mal connu $C^{9}H^{11}AzO^{4}$. Les alcalis donnent avec la monobromoticonine une réaction intéressante ; on obtient de l'acide nicotique, de l'acide malonique, HBr, et de la méthylamine.

Pour expliquer ces différentes réactions, M. Pinner propose pour la nicotine et ses dérivés les formules de constitution suivantes :

```
        CH                AzCH³
  CH /    \ C           /     \ CH²
    |      |-------- CH|       |
  CH \    / CH      CH²--------CH²
        Az
```

Nicotine (Pinner)

```
        CH                AzCH³
  CH /    \ C           /     \ CO
    |      |-------- CH|       |
  CH \    / CH      CH²--------CH²
        Az
```

Cotinine

```
        CH                AzCH³
  CH /    \ C           /     \ CO
    |      |-------- CH|       |
  CH \    / CH      CO---------CH²
        Az
```

Ticonine

([1]) PINNER, *Berichte*, 26, p. 292.

```
      CH              AzCH³                 CH              AzCH³
CH ╱     ╲         ╱     ╲CO          CH ╱     ╲         ╱     ╲CO
  |        C——————CBr     |             |        C——————CBr     |
CH ╲     ╱CH    CH²———————CHBr        CH ╲     ╱CH    CO————————CHBr
      Az                                    Az
```

Dibromocotinine *Dibromoticonine*

D'après ces formules, la nicotine posséderait un noyau pyrrholique soudé à un noyau pyridique, avec un groupement $AzCH^3$. Si le groupement $AzCH^3$ existe réellement dans la molécule, la nicotine doit donner, quand on la chauffe avec HCl ou HI, du chlorure de méthyle CH^3Cl ou de l'iodure de méthyle CH^3I ; or, il ne se forme dans ces conditions aucune trace de l'un ou de l'autre de ces deux corps.

En outre, M. Pinner a obtenu lui-même avec l'hexahydronicotine un dérivé dinitrosé ; or, si la molécule de nicotine contient bien le groupement azoté tertiaire ($-AzCH^3-$), on ne conçoit pas comment celui-ci peut donner avec l'acide azoteux un groupement ($-$ Az $-$ AzO), aucun atome d'H n'étant et ne pouvant être par hydrogénation fixé sur cet azote pyrrholique ($-AzCH^3-$). Dès lors, à moins de supposer que l'un des deux groupes AzO se porte sur un des groupes CH ou CH^2 du noyau pyridique ou pyrrholique de l'hexahydronicotine, fait qui serait bien singulier, il faut admettre l'ouverture de la chaîne pyrrholique,

Comme on le voit, la formule de M. Pinner soulève de graves objections. D'ailleurs, comme elle ne contient pas d'azote secondaire ($-$AzH$-$), elle se trouve en désaccord avec certains faits positifs récemment mis en lumière par M. Etard (1).

— En traitant la nicotine par l'anhydride acétique, M. Etard a obtenu une substance qui résulte de l'addition d'une molécule d'anhydride acétique $(CH^3-CO)^2O$ à une molécule de nicotine. Ce composé est inattaquable par la potasse concentrée ; il forme un chloroplatinate $C^{10}H^{14}Az^2$. HCl. $(CH^3-CO)^2O$. $PtCl^4$, qui régénère la nicotine quand on précipite le platine par l'acide sulfhydrique à chaud.

(1) Etard, *Comptes rendus*, *117*, p. 281.

Le même savant, en chauffant la nicotine avec du chlorure de benzoyle, a obtenu une benzoylnicotine, avec un abondant dégagement de gaz HCl ; le volume de ce dernier s'est trouvé voisin du volume théorique (1,800 cc. au lieu de 2,200).

Il existe donc certainement dans la molécule de nicotine un groupe AzH. Ce fait bien établi, M. Etard donne les formules de constitution suivantes de la nicotine et des deux dérivés acides qu'il a préparés :

CH CH—CH^2—CH^3
CH C 4 CH^2
5 3
6 2
CH C 1 CH^2
Az AzH

Nicotine (Etard)

CH CH—CH^2—CH^3
CH C CH^2
CH C CH
Az Az $\langle$ CO—CH^3, CO—CH^3
H Cl OH
$PtCl^4$

Chloroplatinate d'acétylnicotine

CH CH—CH^2—CH^3
CH C CH_2
CH C CH^2
Az Az—CO—C^6H^5

Benzoylnicotine

Cette formule de la nicotine concorde avec ses propriétés et ses réactions :

1° La nicotine possède le pouvoir rotatoire ; sa formule contient effectivement un carbone asymétrique, le carbone 4 ;

2° L'activité optique se conserve dans les hydrures et disparaît dans l'isodipyridine, $C^{10}H^{10}Az^2$, produit d'oxydation de la nicotine, l'isodipyridine ayant pour formule de constitution

CH C — CH^2 — CH^3
CH C CH
CH C CH
Az Az

Isodipyridine

3° Il paraît démontré que la nicotine ne peut pas fixer plus de 6 atomes d'H (Liebrecht, Pinner). On connaît en tout cas avec certitude un hexahydrure ; sa formation s'expliquera simplement par l'ouverture et la saturation des doubles liaisons du noyau contenant l'azote tertiaire dans la nicotine ; et, dès lors, grâce à la présence dans la molécule de deux groupements AzH, on pourra préparer un dérivé dinitrosé, ce qui a, en effet, été réalisé ;

4° Par pyrogénation il se fait presque exclusivement de la 3-propylpyridine ; ce fait est expliqué par la présence de la chaîne ($— CH — CH^2 — CH^3$) en position 3 dans le noyau à azote tertiaire.

$CH — CH^2 — CH^3$

4
5 3
6 2
1
Az

5° L'oxydation attaque la nicotine en deux points ; mais, comme un seul de ces points (position 3 du noyau à azote tertiaire) porte une chaîne latérale carbonée, il ne se fait jamais qu'un acide monopyridinocarbonique, et cet acide sera évidemment l'acide pyrid.-3-carbonique;

6° La nicotine, chauffée à 200° avec HCl ou HI, ne donne jamais de chlorure de méthyle ni d'iodure de méthyle ; elle ne doit donc pas renfermer le groupe $AzCH^3$.

Quant à la constitution de l'acétylnicotine, elle n'a rien que de très admissible. Ce singulier composé, en effet, étant inattaquable par les alcalis, ne peut être un acétate de nicotine ; il est jusqu'à un certain point comparable aux hydrates d'ammonium quaternaires ; deux radicaux alcooliques de ceux-ci sont simplement remplacés par deux radicaux acétyle. Son chloroplatinate ne renferme qu'une seule molécule de HCl ; un seul, en effet, des deux atomes d'azote peut être rendu pentavalent, l'autre l'étant déjà.

Enfin, la cotinine et la ticonine peuvent être représentées ainsi :

CH CH — CH^2 — CH^3
CH C CO
CH C CH^2
Az AzH
Cotinine

CH CH — CO — CH^3
CH C CO
CH C CH^2
Az AzH
Ticonine

et, comme les dérivés bromés de ces substances donnent, par réduction ou sous l'influence des alcalis, de la méthylamine, en même temps que les acides oxalique, malonique, nicotique, on est parfaitement en droit de supposer que, dans la réaction, il y a dislocation de la molécule, ce qui permet la formation de ces produits de décomposition.

— M. Blau, en réduisant la nicotine par le sodium et l'alcool absolu, aurait préparé, non pas un hexahydrure, mais un octohydrure $C^{10}H^{22}Az^2$. Aucune des formules de constitution précédentes ne permettant d'en concevoir l'existence, il a proposé de représenter ainsi la constitution de la nicotine et de son octohydrure.

CH
CH C — CH^2 — CH^2 — CH—CH^2
CH CH AzCH³
Az
Nicotine (Blau)

CH^2
CH^2 CH — CH^2 — CH^2 — CH^2 — CH^2 — $AzHCH^3$
CH^2 CH^2
AzH
Octohydronicotine

En traitant, comme l'a fait M. Blau, la nicotine par le sodium et l'alcool absolu, M. Liebrecht, d'une part, M. Pinner, d'autre part, ont obtenu un hexahydrure ; il est donc permis de révoquer sérieusement en doute l'existence d'un octohydrure. Aussi ne par-

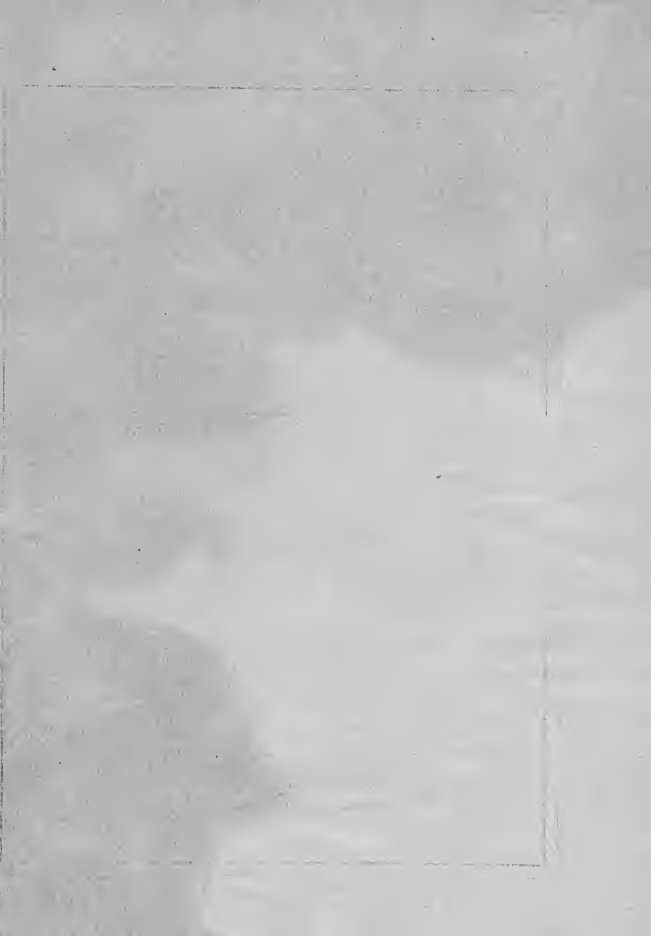
lons-nous que pour mémoire de la formule de M. Blau, sans nous y arrêter davantage.

— On peut voir par ce qui précède combien sont différentes les idées des auteurs sur la constitution de la nicotine. Il ne nous est pas possible de poursuivre plus avant cette question, si intéressante qu'elle soit, d'importants éléments de discussion nous faisant défaut, et les divers auteurs étant parfois en contradiction sur le terrain même de l'expérience. De nouvelles recherches sont nécessaires ; elles sont en cours d'exécution. Mais, en attendant, la netteté des expériences de M. Etard, la production surtout en quantité presque théorique de gaz HCl par l'action du chlorure de benzoyle sur la nicotine, nous paraît donner à sa formule un tout autre caractère de vraisemblance qu'à celle de M. Pinner; et, si la formule du savant français n'est pas définitive, toute autre que l'on pourra difficilement lui substituer devra en tout cas, selon nous, satisfaire comme elle à cette triple condition : 1° contenir un groupement azote secondaire AzH ; 2° ne pas renfermer de groupement $AzCH^3$; 3° posséder une seule chaîne latérale carbonée, qui devra occuper la position 3 d'un noyau pyridique.

Je viens de passer en revue, dans ce long exposé, les principaux faits actuellement connus sur les composés pyridiques et hydropyridiques, en les accompagnant des considérations théoriques auxquelles ils m'ont paru se prêter. J'espère avoir montré tout l'intérêt qui s'attache à cette question, depuis longtemps déjà et aujourd'hui plus que jamais à l'ordre du jour. On a pu se rendre compte des réelles difficultés qu'elle présente, tant au point de vue théorique qu'au point de vue expérimental. Néanmoins l'importance des résultats désormais acquis à la science en fait espérer, dans un avenir prochain, d'autres plus importants encore. La constitution des alcaloïdes contenus dans les solanées et la feuille de coca, dérivés immédiats de la pyridine, est établie d'une façon en quelque sorte définitive ; leur reproduction synthétique n'est plus aujourd'hui qu'une question de temps, et

l'on peut prévoir que ces bases viendront, bientôt peut-être, s'ajouter à la conicine de la ciguë, un des rares alcaloïdes naturels que nous sachions préparer en dehors des phénomènes de la vie, par le seul jeu des forces chimiques, et en partant des éléments.

Tours. — Imp. Deslis Frères, rue Gambetta, 6.



TOURS. — IMPRIMERIE DESLIS FRÈRES
6, RUE GAMBETTA, 6